

Der Stoffwechsel des Äthylalkohols

von

MAXIMILIAN SCHMID

1961

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr.W.Seitz

DER STOFFWECHSEL

=====

DES ÄTHYLALKOHOLS

=====

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maximilian Schmid

aus
München

Jahr
1961



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Stuhlfauth

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Februar 1961

Inhaltsverzeichnis.

Geschichtliches.....	1
Stand um 1870	1
" ab 1900	3
" ab 1920	4
Endogener Alkohol	6
Resorption	14
Allgemeines	14
Resorption durch die Haut	15
" " die Atemluft	15
" " den Verdauungstrakt	16
" " das Peritoneum	19
Subcutane und intrafavenöse Zufuhr	19
Verteilung	21
Allgemeines	21
Verteilung in Arterien und Venen	24
" im Gehirn	26
" im Liquor	27
" im Speichel	30
" in den übrigen Organen und Körperflüssigkeiten ..	32
Ausscheidung	33
durch die Haut	34
" die Galle und Faeces	34
" die Milch	34
" den Urin	35
" die Atemluft	46
Alkohol im Gesamtkörper und Faktor r von Widmark	52
Alkoholumsatz und seine Abhängigkeit von Zufuhrgröße und Konzentration	58
Blutalkoholkurve	59
Faktor β	64
Individuelle Unterschiede von β	66
Temperatureinfluß	67
Krankheiten und Unterernährung	69
Körperliche Arbeit	70
Alkoholgewöhnung	70
Ort des Äthanolstoffwechsels	73
Gehirn	73
Nieren	74
Sonstige Gewebe	74
Leber	75

Intermediärer Stoffwechsel und beteiligte Fermentsysteme	78
I. Reaktionsstufe: Äthanol zu Acetaldehyd	78
A. Alkoholdehydrogenase	79
Physikalisch- chemische Eigenschaften	80
Coenzymbindung	84
Reaktionskinetik	87
Gruppenspezifität	91
B. Diphosphopyridinnukleotid	92
Vorkommen und Verteilung	93
Bildung im Organismus	95
Wasserstoffübertragung	97
Reduzierte Form	100
Geschwindigkeitsbegrenzende Reaktion und Beschleunigung des Alkoholabbaus	101
C. Katalase	105
II. Reaktionsstufe: Acetaldehyd zu Essigsäure	108
Abbauwege des Acetaldehyds	110
A. Flavoproteine	113
a) Xanthinoxydase	114
b) Aldehydoxydase	115
Aldehydmutase	116
B. DPN-abhängige Dehydrogenasen	117
a) Aldehyddehydrogenase	117
b) Triosephosphatdehydrogenase	118
C. Sonstige Fermente	121
a) Aldolase	121
b) Carboxylase	121
Hemmung des Aldehydabbaus durch Pharmaka	125
III. Umwandlung der Essigsäure	126
Abbauwege	128
Verbindung zum Eiweißstoffwechsel	130
" " Fettstoffwechsel	130
" " Kohlenhydratstoffwechsel	131

Einflüsse auf den Alkoholstoffwechsel	133
Fasten	133
Kohlenhydrate	134
Traubenzucker	134
Rohrzucker	135
Fruchtzucker	135
Brenztraubensäure	136
Bernsteinsäure	137
Alanin	137
Hormone	137
Insulin	137
Schilddrüse	141
Sexualhormone	142
Hypophyse	142
Nebenniere	142
Vitamine (B + C)	142
Zusammenfassung	144
Literaturverzeichnis	151

Geschichtliches

Die ersten wissenschaftlich verwertbaren Untersuchungen über das Schicksal des Alkohols im Organismus wurden vor gut hundert Jahren ausgeführt. Zwar nahm bereits LIEBIG (708) einen Abbau des Alkohols im menschlichen und tierischen Organismus über Aldehyd, Milchsäure, Oxalsäure und Ameisensäure zur Kohlensäure an. Experimentelle Beweise für seine Ansicht scheint er indessen nicht besessen zu haben. 1847 konnten BOUCHARDAT und SANDRAS (128) lediglich Spuren des zugeführten Alkohols in der Atemluft nachweisen und zogen aus dem falschen, negativen Urinbefund den Schluß, daß der Alkohol im Körper fast vollständig verbrannt oder umgewandelt würde. Diese Auffassung vertrat schon 1846 FRERICHS (358) und später DUCHEK (269), E. SMITH (1088), SETSCHENOW (1045), THUDICHUM (1138) sowie PARKES und WOLLOWICZ (915), ebenso STRAUCH (1097), MASING (785), BUCHHEIM (144) und SCHULINUS (1021, 1022), welche bereits durchaus zutreffende Vorstellungen hatten.

Diesen Autoren stand eine andere Gruppe von Untersuchern, geführt von LALLEMAND, PERRIN und DUROY (643 - 648), gegenüber, welche z.T. aus recht ähnlichen Versuchsergebnissen jede Verwertung des Alkohols bestritten und glaubten, Äthanol werde vollständig und unverändert, vorwiegend durch die Nieren, ausgeschieden. So stellte zwar SUBBOTIN (1107) bei Kaninchen nur bis zu höchstens 16 % des verabfolgten Alkohols, hauptsächlich in der Atemluft, wieder fest, zweifelte aber trotzdem an der Verbrennung des Weingeistes, da er der Meinung war, mit seiner Methode nur Bruchteile erfaßt zu haben. Noch 1874 schloß sich HERMANN (502) in seinem Lehrbuch vollkommen dieser Auffassung an.

Hingegen nahmen HOPPE-SEYLER (531), BRÜCKE (141) und in ähnlicher Weise WOLFFBERG (1252) sowie KUYPER (642) einen vermittelnden Standpunkt ein, legten das Hauptgewicht ihrer Darstellungen aber noch auf die "unvollständige Zersetzung". Dies war der Stand der Forschung, als etwa um 1870 die erste Periode des "modernen" Studiums des Alkoholstoffwechsels begann.

DUPRÉ (272) und ANSTIE (24) wiesen endgültig nach, daß der über einen langen Zeitraum hin ausgeschiedene Alkohol nur einen unbedeutenden Anteil der zugeführten Menge darstellte

und daß der Rest verschwand. Unabhängig davon kamen deutsche und italienische Forscher, BINZ (35,34), A. SCHMIDT (1011), HEUBACH (505) und ALBERTONI (13), zu ähnlichen Resultaten; und da es ihnen nicht gelang, ein Stoffwechselprodukt im Körper selbst oder in den Ausscheidungen festzustellen, lag die Folgerung nahe, daß 95 - 98% des Äthanol vollständig zu Wasser und CO_2 oxydiert wird. Nach SCHMIDT werden die restlichen 5% unverändert durch die Atemluft, die Haut und den Harn ausgeschieden, wobei von dieser Menge lediglich ein Viertel auf die Nieren entfällt.

Die nächste Generation von Forschern mit BODLÄNDER (10), STRASSMANN (1036), ZUNTZ und BERDEZ (263) sowie GEPPERT (377) hat mit ihren, von BODLÄNDER verbesserten, aber doch noch reichlich unzulänglichen Analysenmethoden Ergebnisse erzielt, die noch heute ihre Gültigkeit besitzen. Ernährungs- und Stoffwechselphysiologische Fragen standen im Vordergrund ihrer Studien. Experimente von HENRIJEAN (437) und BODLÄNDER zeigten klar, daß der allgemeine Stoffwechsel nicht durch Zufuhr von Alkohol gesteigert wird. Diese Resultate konnten mehr oder weniger durch ausgedehnte und überzeugende Versuche von BJERRE (96), ATWATER und BENEDICT (30) sowie anderen bestätigt werden.

Die chemische Energie, die bei der vollständigen Oxydation von 1g Alkohol frei wird, wurde mit 7,1 Kalorien ermittelt.

Probleme der kalorischen Verwertung, der spezifisch dynamischen Wirkung und des protein-, fett- und kohlehydratsparenden Einflusses des Äthanol wurden bearbeitet.

Hier standen sich die Meinungen von verschiedenen Gruppen, ROSEMAN (383) auf der einen, BINZ (32,35), NEUMANN (130), CLOPATT (201), ROSENFELD und CHOTZEN (385) oder BJERRE (96), STRÖM (1000), SCHMIDT (1012) und SCHÖNESEIFFEN (1018) auf der anderen Seite, oft diametral gegenüber.

Der erste Abschnitt des Studiums über den Alkoholstoffwechsel endete etwas nach 1900 mit der allgemeinen Annahme der wichtigen Tatsache, daß Alkohol als ein Nahrungsmittel vom Organismus verwendet werden kann.

Freilich war dies nur von prinzipieller Bedeutung, da kalorisch gleichwertige Äthanolmengen eine toxische Wirkung besitzen, welche Alkohol als Nahrungsmittel ausschließen und ihn nur als Genußmittel betrachten läßt.

Besonders wertvolle Versuche wurden von GRÉHANT (⁴⁴⁶/₄₄₈) kurz vor der Jahrhundertwende ausgeführt. Ihm kommt das Verdienst zu, die zweite Periode der modernen Alkoholphysiologie begründet zu haben, indem er die Aufnahme des Äthanols aus dem Magen überprüfte und als Erster das Problem der Blut - Alkoholkurve darstellte. Nach ihm bleibt der Blut- Alkoholspiegel nach der Absorption des Weingeistes für einige Zeit stabil auf dem sog. Gréhant-Plateau bestehen.

Die große Figur unter den Alkoholforschern dieser Zeit war aber NICLOUX (⁸⁶⁴). Er hat die erste wirklich brauchbare Bestimmungsmethode ausgearbeitet. Sein wichtigstes Werk bestand in der Analyse der Verteilung des Alkohols im Körper. Es gelang ihm, den zugeführten Äthylalkohol fast vollständig wieder im Blut und im Gewebe nachzuweisen, und er demonstrierte, daß die Konzentration von der Menge des zugeführten Alkohols abhinge.

Dieser Abschnitt der Alkoholologie war noch an eine zweite Forschungsgruppe am CARNEGIE- Institut in Boston geknüpft, die sich aus BENEDICT, DODGE, ATWATER und HIGGINS zusammensetzte und später durch CARPENTER und MILES (⁷⁸⁸) ergänzt wurde.

PRINGSHEIM (⁹⁴⁵) behandelte die Ausscheidung des Alkohols aus dem Organismus. Er stellte auch fest, daß sich der größte Teil der Oxydation in der Leber vollzieht. Gleiche Ermittlungen wurden von BATELLI und STERN (⁵⁵) und von HIRSCH (⁵¹²) veröffentlicht. Die Entdeckungen von PRINGSHEIM und SCHWEISHEIMER (¹⁰²⁶), vor allem aber die ganz allgemein zitierten Arbeiten von MELLANBY (⁷⁷³), der sich vornehmlich mit der Alkoholaufnahme aus dem Verdauungstrakt und der Beseitigung aus dem Blut beschäftigte, stellen ein wichtiges Quellenmaterial für die spätere Forschung dar.

Die Literatur bis 1904 ist von ABDERHALDEN (¹) gesammelt worden und die Ergebnisse bis 1920 wurden ausführlich von KOCHMANN (⁶²²) und ROSEMAN (⁹⁸³) besprochen.

WIDMARK's (425) Einführung seiner Mikromethode zur Alkoholbestimmung bildete einen wichtigen Schritt vorwärts. Angetrieben durch die forensische Bedeutung, wurden in der folgenden Dekade die allgemeinen Tatsachen über die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung des Alkohols aufgedeckt.

Während dieser Zeit haben KÜHN (436) und KIONKA (462) wertvolle Untersuchungen über den normalen Blutalkoholspiegel beschrieben und JUNGMICHEL (572), SCHMIDT (404) und ELBEL (497) eingehende Forschungen über die Bestimmungen der WIDMARK'schen Konstanten unternommen. Auf die verlangsamte Alkoholaufnahme aus dem Verdauungstrakt nach Nahrungszufuhr und die spezifische Wirkung einzelner Stoffe wiesen bereits WIDMARK (4237) und MELLANBY (773) hin. TUOVINEN (4482) betonte dabei besonders die Rolle von Eiweiß und die einer gemischten Diät. Die Befunde dieser Autoren wurden durch die Ergebnisse von SOUTHGATE (4073), KRIEBS (432), ELBEL (297), NEYMARK (826) und GOLDBERG (303) bestätigt, wobei die Verringerung der Blutalkoholkonzentration von SCHMIDT (404) mit 16- 20% angegeben wurde.

Bei intravenösen Äthanolinjektionen kamen HAGGARD und GREENBERG (435) zu dem Schluß, daß der Alkoholstoffwechsel eine exponentielle Reaktion darstelle und daß die Oxydationsgröße des Alkohols direkt der Alkoholkonzentration proportional sei. Dieser Standpunkt wurde ebenso von NEWMAN , LEHMAN und CUTTING (848) und von EGGLETON (284) vertreten. Hingegen bewies NEYMARK (826) die Gültigkeit der WIDMARK'schen Theorie über die Unabhängigkeit der Oxydationsgröße von der Alkoholkonzentration und gleiche Resultate publizierten JUNGMICHEL (572), SCHMIDT (404), ELBEL (297) und GOLDBERG (303). Der letztgenannte Forscher beschäftigte sich zusammen mit BERNHARD (77) mit der Resorption und Oxydation bei Alkoholikern. Einen wesentlichen Unterschied gegenüber Abstinenten, mit Ausnahme des schneller erreichten Resorptionsmaximums, konnten sie nicht finden.

Die Kenntnisse bis 1937 können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Alkohol wird leicht im Intestinaltrakt aufgenommen, aber bestimmte Nährstoffe, besonders Protein und Fett, sind in der Lage, die Resorption beträchtlich zu verzögern. Die Verteilung des Alkohols im Körper folgt der von WIDMARK aufgestellten Gleichung ⁽¹²³⁾

$$A = p \cdot c \cdot r ,$$

wobei A die Gesamtmenge des Alkohols im Körper in Gramm darstellt, p das Körpergewicht in Kilogramm bedeutet und c die Alkoholkonzentration in Milligramm für 1mg Blut ausdrückt. Der Faktor r bestimmt das Verhältnis zwischen dem Alkoholgehalt des Blutes und der im Organismus vorhandenen totalen Alkoholmenge. Der menschliche Körper ist in der Lage, im Durchschnitt pro 10 kg Gewicht ungefähr 1 g Alkohol pro Stunde zu oxydieren.

Bei den neuesten Studien über den Alkoholmetabolismus wurden drei grundlegende Richtungen verfolgt. Neben dem Ort des Alkoholstoffwechsels interessierten besonders die beteiligten Enzymsysteme und die Verknüpfung mit dem allgemeinen Stoffwechselgeschehen. Durch die Isolierung der Alkoholdehydrogenase aus der Hefe durch NEGELEIN und WULFF ⁽⁸⁴⁾ und aus der Leber durch LUTWAK- MAN ⁽⁷³⁾ wurden umfangreiche Untersuchungen möglich. Gleichzeitig wurden die Faktoren überprüft, welche die Umsatzrate beeinflussen könnten. Hierbei leistete die Ausarbeitung einer spezifischen, biochemischen Bestimmungsmethode, nämlich des ADH- Verfahrens, durch BONNICHSEN und THEORELL ⁽¹¹⁾ und gleichzeitig durch BÜCHER und REDETZKI ⁽¹⁴⁾ wertvolle Dienste.

Endogener Alkohol

Während schon MASING (⁷⁵²) und FORD (³⁴¹) sowie J.BECHAMPS(⁶⁵) im Blut und Gewebe von Tieren reduzierende Substanzen nachwiesen, die sie mit Recht als Alkohol auffaßten, zumal RAJENSKI (³⁹¹) ebenso wie von JAKSCH (⁶⁵⁶) eine positive Jodoformprobe in Gehirn, Muskulatur und Leber erhalten hatten und A.BECHAMPS (^{63,64}) sogar quantitative Bestimmungen mit Erfolg durchführte, zweifelten HINSBERG und BREUTEL (⁵⁴¹) noch an dem Vorhandensein von endogenem Alkohol, da sie nach Nahrungsaufnahme die typische Erhöhung nicht mehr feststellen konnten.

ARNHEIM und ROSENBAUM (²⁶), UMBER (¹¹⁵⁶), zuletzt MARSHALL u. FRITZ (¹⁶²) sowie VANZETTI und BRENNIA (¹¹⁶⁴) lehnten im Gegensatz zu den meisten Forschern (von den älteren Wissenschaftlern seien hier erwähnt: G.KÜHN (⁶³⁸), MILES (⁷⁰⁹), VITALI (¹¹³⁵), ALBERTONI (¹²), PRINGSHEIM (⁹⁴⁵), TAYLOR (¹¹²⁰), LANDSBERG(⁶⁵⁰) und STOCKLASE (¹⁰⁹²)) einen physiologischen Äthylalkoholgehalt völlig ab und führten die positiven Befunde der anderen Autoren auf bakterielle Verunreinigungen, mangelhafte Isolierung des Alkohols oder unzureichende analytische Methoden zurück. - NICLOUX (⁸⁸²) hatte bereits auf andere reduzierende Stoffe hingewiesen, von denen Aceton, Acetaldehyd und Trimethylamin die bekanntesten sind, bei denen auch noch Milchsäure, Fettsäuren, Glycerin und in pathologischen Zuständen Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure in Frage kommen. Auch Ammoniak konnte bei vielen Nachweismethoden die Ergebnisse fälschen. REACH (⁹⁶⁶) glaubte sogar, daß der Alkohol im Organismus als Ester vorkomme und erst durch die Destillation bei dem Prüfungsverfahren entstehe.

SCHWEISHEIMER (¹⁰²⁶) war schließlich der erste, der den normalen Blutalkoholgehalt des Menschen bestimmte. Besonders gewissenhafte und umfassende Untersuchungen stellten GETTLER, NIEDERL und BENEDETTI-PICHLER (³⁸³₃₈₄) an.

Sämtliche der zahlreichen früheren Arbeiten über den normalen Alkoholgehalt des Körpers werden in ihrem Wert mehr oder weniger durch die Unspezifität der angewandten Methode eingeschränkt. HARGER u.GOSS (⁴⁶⁵) schlossen aus ihren Studien richtig, daß die wirklich präformierten Alkoholmengen noch erheblich geringer seien, als von den meisten Autoren angenommen wurde.

Tabelle 1

Endogener Alkohol (Basalwerte) im Blut

nach einigen Untersuchern.

Jahr	Untersucher	Methode	Alkoholkonzentration in %		
			Durchschn. werte	Maximum	Minimum
1913	SCHWEISREIMER	Nicloux	0,02955	0,046	0,019
1922	WIDMARK	Widmark	0,03	0,054	0,019
1924	KIONKA- HIRSCH	Kionka	0,01844		
1924	KÜHN	Kionka- Hirsch	0,021	0,051	0,006
1926	BAGLIONI, BRACALONI und SALAMINI	Widmark- Modi- fikation	0,024	0,07	0,011
1927	KIONKA	Kionka- Hirsch	0,031	0,06	0,01
1927	HANDWERK	Kionka- Hirsch	0,01678	0,037	0,000
1927	GETTLER und TIBER	Gettler	0,015		
1927	GETTLER und TIBER	Gettler	0,020		Gehirn
1928	KIONKA	Kionka		0,0523	0,031
1928	YOSHIMOTO		0,03		
1930	TUOVINEN	Hansen	0,03	0,05	
1930	CANDELA	Widmark-Baglioni	0,04		
1931	MATOSI	Nicloux		0,14	0,02
1932	GETTLER, NIEBERL und BENEDETTI- FICHLER	Pregl- Modifi- kation	0,04		
1932	DELL'ACQUA	Widmark	0,038	0,12	0,002
1933	JUNG-ICHEL	Widmark	0,03		
1934	KRIEBS	Widmark	0,03	0,068	0,000
1935	HARGER und GOSS		0,00027		
1936	FRIEDEMANN und KLAAS	Friedemann-Klaas		0,04	0,01
1937	SCHMIDT	Widmark	0,017	0,09	0,000
1938	BLOCHIN			0,10	0,000
1940	HAUSMANN			0,06	0,01
1948	HENRY u.a.	Henry u.a.	0,006	0,010	0,001
1949	BJERVER u.a.	Widmark	0,01		
1951	JAKOPII	Widmark	0,012	0,068	0,000
1952	BÜCHER und REDETZKI	Alm	0,0024		
1954	FAZEKAS und RENGEL		0,023	0,027	0,018

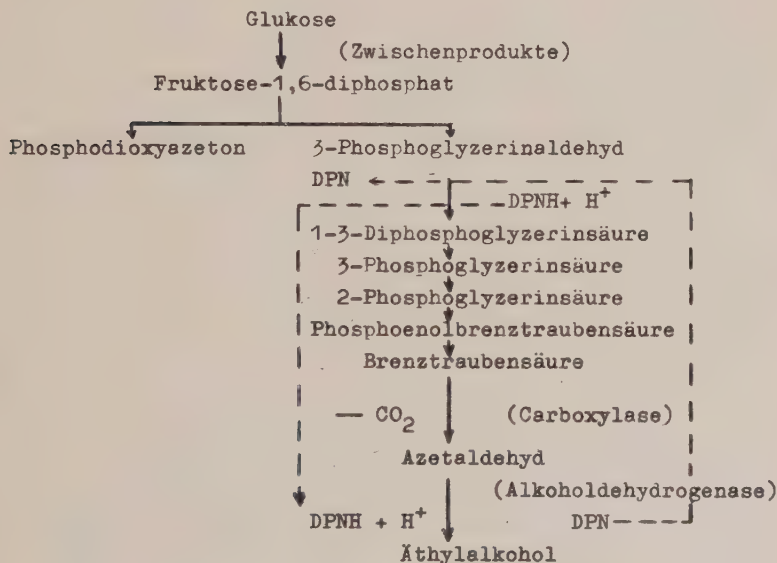
Aus der Zusammenstellung der Normalwerte (Tabelle 1) geht hervor, daß im Vergleich zu den früheren Untersuchungen in den Arbeiten der späteren Jahre mit Verfeinerung der Testverfahren und weitgehender Ausschaltung der möglichen Fehlerquellen die Resultate meist niedriger lagen.

Ohne Zweifel ist aber im nüchternen Organismus bereits Alkohol in geringen Mengen vorhanden, wie die Forschungsergebnisse von LESTER und GREENBERG (69) sowie Mc MANUS, CONTAG und OLSON (70) beweisen. BÜCHER und REDETZKI (71) erhielten einen Durchschnittswert von 0,0024 % im Blut. Der Mensch scheidet nach ATWATER und BENEDICT (72) täglich durch Harn und Atemluft etwa 0,32 g Äthanol aus. Hierbei ist zu erwähnen, daß HAUFE (73) durch starke Theophyllindiurese die reduzierenden Substanzen im Urin ganz zum Verschwinden bringen konnte.

Für die Entstehung des endogenen Alkohols ist die von BLUMENTHAL und MAYER (74) sowie von VITALI (75) aufgestellte Theorie der Alkoholbildung durch bakterielle Zersetzung der Kohlenhydrate und Proteine im Darm abzulehnen. Aus Versuchen von STEUDEL und FLÖSSNER (76) geht zwar eindeutig hervor, daß sich auf diese Weise tatsächlich Äthanol bilden kann, jedoch ist nach HEILNER (77) die in vitro auftretende Menge nicht ausreichend, um nach der Resorption durch die Magen- und Darmwand einen konstanten Spiegel von 0,03 % im Blut aufrecht zu erhalten, wie dies von G. LANDSBERG (78), später von BATELLI und STERN (79) und auch noch von ROSEMAN (80), TUOVINEN (81) und KIPPENBERGER (82) postuliert wurde. Postmortal mag allerdings dieser Mechanismus in forensischer Hinsicht eine gewisse Rolle spielen (BONNICHSEN, HALLSTRÖM, MÖLLER und THEORELL (83)). GORDONOFF (84) maß der Hypothese der intestinalen Gärung keinerlei Bedeutung zu. Er nahm ebenso wie MARTINI und CROCETTA (85) eine, der Milchsäurebildung parallellaufende Alkoholentwicklung im tätigen Muskel an. TAYLOR (86) gelang der Nachweis von Alkohol in der Muskulatur, nachdem er seine Versuchstiere evisceriert hatte, und VITALE (87) erzielte bei faradischer Reizung eine Bildung von Äthylalkohol. MAIGNON (88) und OPPENHEIMER (89) glaubten, daß der Muskel ein glykolytisches Ferment enthielte. Bei forcierter Arbeit ist aber beim Menschen keine Steigerung der physiologischen Konzentration zu beobachten (HECKSTEDEN und FEHLER (90); HINSBERG und BREUTEL (91)).

Als erster betrachtete bereits 1859 FORD (1859) den endogenen Alkohol als ein normales Produkt des Kohlehydratstoffwechsels. Seine Meinung wurde von AOKI (1880), Heilner (1883), KIONKA (1882) und SCHMIDT (1884) verteidigt. STOKLASA (1881) gelang es, eine Alkoholbildung aus Zucker durch anaerobe Behandlung mit Organextrakten zu beweisen; seine Ergebnisse wurden später von RANSOM (1882) bestätigt.

Die Aufklärung des physiologisch-chemischen Vorganges erfolgte durch EMBDEN (1892): Der Alkohol entsteht über Brenztraubensäure und Azetaldehyd durch Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure nach dem Schema:



Somit gewinnt der Alkohol durch seine enge Beziehung zur Brenztraubensäure im Stoffwechsel den Anschluß nicht nur an die Kohlehydrate, sondern auch an die Eiweißkörper und auf dem Wege der Aldolkondensation des Azetaldehyds auch an die Fettsäuren.

Durch den Abbaumechanismus wird auch die von PANSINI und NOTARISTEFANO (⁸⁴) gefundene Erhöhung der Blutalkoholwerte nach Gaben von Carboxylase verständlich, da ja dieses Ferment den Umsatz der Brenztraubensäure zum Azetaldehyd katalysiert. PANSINI und SOZIO (⁸⁵) stellten im venösen Blut mehr endogenen Alkohol als im arteriellen fest, während bei der alimentären Alkoholämie von HAGGARD und GREENBERG (⁸⁶) genau umgekehrte Verhältnisse aufgedeckt wurden. Diese Befunde stimmen mit der Natur des Alkohols als intermediäres Stoffwechselprodukt gut überein und erklären sich durch die Verbrennungskapazität des Gewebes, das zwischen die beiden Gefäßabschnitte eingeschaltet ist.

Eine sichere energetische Einordnung der physiologischen Alkoholentstehung läßt sich heute noch nicht treffen. LE BRETON (⁸⁷) vertritt die Ansicht, daß der Alkohol als Zwischenprodukt des Zuckerstoffwechsels nur bei der Verwertung der Kohlehydrate für die elementare Zellatmung auftritt. Deshalb könne Äthanol beim ruhenden Kaltblütern (LE BRETON (⁸⁸)) praktisch den gesamten Energiebedarf decken, während er bei unvollständiger chemischer Wärmeregulation (z.B. beim Kaninchen) nur bis zu 80 % versorgen kann und bei Ratten mit ihrer dominierenden Homöothermie nur noch bis zu 50 % ausreicht (LE BRETON (⁸⁹)). Die Aufrechterhaltung der Zellatmung bei wechselndem Energiebedarf des Wärme- und des Muskelleistungshaushaltes werde durch die Unabhängigkeit der beiden Umsatzsysteme garantiert.

Die Deduktionen von LE BRETON dürften HAUSMANN (⁹⁰) veranlaßt haben, als mögliche Deutung der physiologischen Funktion des Äthanol im Körper anzunehmen, daß der endogene Alkohol als "höchster Potentialträger" in kleinen Mengen eine Überwärmung des Organismus verhindert und gerade an den hierfür verantwortlichen Stellen seinen Angriffspunkt besitzt. Für die Wärmebildung selbst läuft der Glukoseabbau jedenfalls nicht über den Alkohol.

Da KALTER und KATZENSTEIN (⁹¹) einen Tag- Nacht- Rhythmus mit Steigerung der abendlichen Blutwerte beobachteten, schlossen sie auf eine schlafauslösende Wirkung des körpereigenen Alkohols. Die Verfasser stehen indes mit dieser Anschauung allein und ihre Ergebnisse lassen sich wahrscheinlich durch Nahrungseinflüsse und insbesondere durch eine veränderte Stoffwechseleinstellung bei den Versuchspersonen deuten.

Eine ausgezeichnete Erklärung für die nur geringen Mengen von Alkohol im Organismus gab bereits BECCARI (42): Die im Körper ausreichend vorhandene Alkoholdehydrogenase sorgt für einen stetigen Oxydationsabbau des physiologisch entstehenden Äthanol.

Mit dieser Vorstellung würde gut die Tatsache übereinstimmen, daß nach Nahrungsaufnahme, besonders nach reichlicher Kohlehydratzufuhr, stets eine Erhöhung der "Normalwerte" auftritt (FAZEKAS und RENGEL (234), HANDWERK (455), HAUSMANN (447), KALTER und KATZENSTEIN (502), KIONKA (402), LE BRETON (447), STEUDEL und FLÖSSNER (457), SCHÜCKLE (400), VÖLTZ und BAUDREXEL (447)).

Der nach kurzfristigem Hunger vereinzelt bis 0,27 % beobachtete Anstieg der Äthanolwerte ist nicht gesichert (SCHMIDT (444)) und auch spezifisch mit der ADH - Methode nicht verifiziert. Laut Untersuchungen von HINSBERG und BREUTEL (511) reduziert Hunger den Normalalkohol. VÖLTZ und BAUDREXEL (447) stellten bei fastenden Hunden eine Abnahme um ein Drittel fest. Diese Befunde stimmen eher mit den biologischen Vorstellungen überein, daß ein Eiweißmangel den Enzymgehalt der Leber herabsetzt. Schwankungen des endogenen Alkoholgehaltes werden schon unter gleichbleibenden Bedingungen bei nüchternen Menschen beobachtet und von G.KÜHN (435), BAGLIONI, BRACALONI und GALANINI (38) als physiologisch angesprochen. PANSINI und CASAULA (308) postulieren einen "Biorhythmus" und PANSINI und MAZONE (340) sahen eine Abhängigkeit von bioklimatischen Umständen.

Durch extensive körperliche Arbeit wird nach WIDMARK (422), HECKSTEDEN und FEHLER (404), sowie HINSBERG und BREUTEL (511) der Gehalt des Nüchternblutes an flüchtigen, reduzierenden Substanzen nicht erhöht. Da CO einen geringen Effekt auf den Kohlehydratstoffwechsel ausübt, wurde die Frage nach einer Änderung der physiologischen Äthanolwerte durch eine derartige Vergiftung von KOHBERG (435) untersucht, aber keinerlei Wirkung aufgedeckt.

Unter Bedingungen einer experimentellen Hypoxie konnte LEONARDI (61a) eine Steigerung des endogenen Alkohols erzeugen. Da zur Aufrechterhaltung der elementaren Zellatmung eine Stoffwechselbeschleunigung eintreten muß, wird die vermehrte Anbildung von Äthanol verständlich. Adrenalininjektionen sollen sich nach SA. VIANO und VACCA (995) in ähnlicher Weise auswirken. Neben der Oxydationssteigerung über die Erhöhung des Grundumsatzes dürfte hierfür vorwiegend eine Änderung der Blutverteilung und der Gefäßweite mit Entleerung des Blutdepots (HULPIEU und COLE (537)) ursächlich in Betracht zu ziehen sein.

Mit der Beeinflussung des endogenen Alkohols durch chronische Krankheitszustände befaßte sich eingehend WALTER (1201). Er fand bei Sarkomen, Carcinomen, Tuberkulose und Herz- und Nierenleiden, ebenso wie bei Infektionskrankheiten keine Erhöhung. Besonders bei chronischen Leberschäden war infolge des gestörten Abbaumechanismus eine Anreicherung des Alkohols denkbar. Aber lediglich ALLODI und DAPRA (16) erhielten bei Cirrhotikern höhere Werte. WALTER (1201), MANZ (748) und JOKIPII (566) bemerkten hingegen keine signifikante Abweichung von der Norm.

Nach Berichten von MÖLLERSTRÖM (725) soll der diabetische Organismus vermehrt Äthanol bilden. Diese Angaben wurden von JOKIPII (566), KOHBERG (625) sowie KÖHLER, HILL und BUTTERWIESER (623) nicht bestätigt und von KLEIN (612) als übertrieben bezeichnet. Immerhin sprechen die Versuchsergebnisse von CLARK, MORRISSEY, FAZEKAS und WELCH (199) für eine gestörte Alkoholoxydation in der Diabetikerleber, und die Befunde von DUMAZERT und DETIEUX (270) machten durch eine andere Deutung die Mitteilung von MÖLLERSTRÖM wenigstens teilweise erklärlich: Sie folgerten aus ihren Blutuntersuchungen, daß die Erythrozyten normalerweise ein Prinzip enthielten, das den Abbau der Glukose zu Äthanol verhindere und daß diese Faktoren dem zuckerkranken Organismus verlorengegangen seien.

Bei Acidosis ist der Normalalkoholgehalt jedoch nicht erhöht (SEIFERT, LAMBRECHT und MANK (1939)), und auch bei Schädeltraumen tritt nach SEIFERT (1936) keine Änderung ein, ob nun dabei eine Acidosis oder eine Hyperglykämie auftritt oder nicht. KOHBERG (1925) untersuchte Patienten in komatösen Zuständen und stellte nur bei Urämikern etwas niedrigere Werte fest.

Einer Überprüfung bedürfen noch die Resultate, die von CANDELLA (1958) bei Schwangeren erhoben wurden. Bis zum neunten Monat soll nach seinen Angaben der Blutalkoholgehalt bis 0,06 % ansteigen und kurz vor der Geburt, in der Eröffnungsperiode, sogar 0,14 bis 0,22 % erreichen können.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß der intermediär als normales Stoffwechselprodukt auftretende Alkohol, in Abhängigkeit von den ins Blut aufgenommenen Kohlenhydraten, geringen Schwankungen unterliegt und zwischen den einzelnen Individuen variiert. Er wird aber selbst bei außergewöhnlichen Stoffwechselsituationen konstant gehalten und erreicht nie forensisch bedeutsame Werte.

Resorption.

Daß die Aufnahme und die Verteilung des Alkohols den Gesetzen der Diffusion folgen, haben schon GRÉHANT (418) und NICLOUX (867) angenommen. Dies wurde in quantitativen Untersuchungen von WIDMARK (1232) für den Urin und von anderen Forschern für die verschiedensten Körperflüssigkeiten bewiesen (OLOW (301); ABRAMSON und LINDE (6); MEHRTENS und NEWMAN (771); GOLDBERG (392); LINDE (741); NYMAN und PALMLÖV (893) und BERGGREEN (75)).

Äthanol bedarf zur Resorption keines Umbaues; es vermag schnell in die Zellen einzudringen, ohne dass es dabei zu einer Plasmolyse oder einer Volumenverminderung der Blutkörperchen im Hämatokritverfahren kommt (WIDMARK (1232)). Auf Grund seiner überaus großen Permeabilität übt Alkohol nur einen geringen osmotischen Druck aus und ist damit befähigt, sich rasch und gut im Organismus zu verteilen. TANNO (1118) fand bei Versuchen mit Ziegenbluterythrocyten für Äthanol, gegenüber allen anderen Testsubstanzen, das größte Durchdringungsvermögen und somit die geringste osmotische Wirkung. Nach Forschungen von KAREL, FLEISCHER und LOEWEN (590) wird die Invasion des Alkohols offensichtlich vom hydrostatischen Filtrationsdruck bewirkt und ist umso stärker, je größer das Diffusionsgefälle ist. Als reiner Diffusionsvorgang (WIDMARK (1232); THEORELL (1128); BERGGREEN und GOLDBERG (75)) muß die Geschwindigkeit der Aufnahme von der Dosis und der Konzentration abhängen, wobei die Wasserverteilung im Körper eine Rolle spielt. Die ältesten Angaben über die Schnelligkeit der Gesamtresorption stammen von DOGIEL (264). Er fand 90 Sekunden nach oraler Zufuhr Alkohol im Blut und HIGGINS (507) stellte 5 MINUTEN nach der Aufnahme eine Senkung des respiratorischen Quotienten fest. VOLTZ und DIETRICH (1182) beobachteten an Hunden eine vollständige Resorption nach 2 1/2 Stunden und BRANDL (133) ermittelte gleiche Zeiten. Raschere Aufnahme wiesen MELLANBY (773), WIDMARK (1232) und BLOCH (104) sowie NEWMAN und Mitarbeiter (848) nach, die bei CASPER und DELAUNOIS (179) im Mittel 68 MINUTEN betrug. HARGER und HULPIEU (466) fiel aber schon bei einzelnen Tieren eine erhebliche Verzögerung auf.

Da Zellverbände, Membranen und Gewebe kein Hindernis für die Verbreitung des Äthanols darstellen, ist der Ort der Invasion für die Resorption in das Blut und in die Gewebe unbedeutend. Die Alkoholaufnahme durch die unverletzte Haut wurde zuerst von SCHWENKENBECHER (1029) an Mäusen studiert. Er konnte, wie schon OVERTON (905) mit Fröschen, Narkosen erzeugen. PAULUS (920) beobachtete bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Resorption durch große Wundflächen und FRÄNCKEL (354) machte auf die Möglichkeit des Eindringens von Alkohol durch Brandwunden aufmerksam.

Beim Menschen kommt dem Aufsaugen des Äthanols durch die Haut keine Bedeutung zu, während die Invasion durch die Atemluft unter Umständen eine Rolle spielt. So tritt nach finnischen Berichten in der Sauna durch Übergießen von heißen Steinen mit Schnaps rasch Betrunkenheit auf.

Bewiesen wurde die Resorption durch den Respirationstrakt von CARPENTER und BABCOCK (165), GREHANT und QUINQUAND (416, 423), LOEWY und VAN DER HEIDE (722) sowie später von SMYTH (722), wobei sich als maßgebliche Faktoren die Alkoholspannung der Luft und die Expositionsdauer ergeben. In Tierversuchen an Hühnern, Ratten und Mäusen konnten sogar tödliche Vergiftungen erzeugt werden. Hingegen stellte sich nach EBBEL (291) und MÜLLER (806) selbst bei stundenlangem Aufenthalt in einem Weinkeller kein positiver Blutwert ein und die Einatemungsversuche von SCHLEYER und MALLACH (1006) bestätigten diese Resultate; BAGCHI und GANGULY (37) erhoben indessen Werte bis 0,115 %. Systematische Kontrollen führten LESTER, GREENBERG, SMITH und CANOLL (695) aus und errechneten eine maximale Resorptionsgröße von 60 %.

Bei normaler Atmung und subjektiv gerade noch erträglicher Alkoholkonzentration dürfte der Blutalkoholspiegel 0,1 % nicht überschreiten, wie sich wegen der starken Schleimhautreizung der Atemwege durch Alkoholdämpfe aus den Inhalationsexperimenten PORTHEINE' s (958) ableiten läßt.

Bei peroraler Zufuhr beginnt die Resorption bereits in der Mundhöhle. NEMSER (⁴⁰⁶) fand hierfür Ziffern von 4,3 % und ELBEL und SCHMIDT (⁴⁰⁰) konnten bei Spülversuchen maximale Verluste an Alkohol bis 20 % erzielen. Die Aufnahme des Äthanols wird im Pharynx und Oesophagus fortgesetzt. Wegen der raschen Passage in diesen Abschnitten und der längeren Verweildauer in Magen und Darm findet die Hauptresorption erst in diesen Abschnitten der Verdauungswege statt. Von der Schleimhaut des Intestinaltraktes wird der Alkohol sehr rasch aufgenommen. Untersuchungen von NEMSER (⁴⁰⁶) an Hunden nach oralen Alkoholgaben zeitigten folgende Ergebnisse, die zu den von HANZLICK und COLLINS (⁴⁰⁰) an isolierten Darmteilen gewonnenen Resultaten in Vergleich gesetzt werden sollen:

Resorption nach oraler Zufuhr		Absolute Resorptionskapazität des isolierten Darmabschnittes in 30 Min. nach Zufuhr von je 10 ccm 10 %igem Alkohol
20,8 %	im Magen	59,2 %
8,7 %	im Duodenum	52,0 %
52,7 %	im Jejunum	70,7 %
17,8 %	im Ileum	51,4 %
—	im Colon	76,4 %

Wie schon BODLÄNDER (⁴⁰⁶) bei Hunden und PRINGSHEIM (⁹⁴⁵) bei Ratten festgestellt hatten, war auch bei den Versuchstieren von NEMSER (⁴⁰⁹) kein Alkohol mehr im Dickdarm vorhanden. Die an sich große Resorptionskapazität des Colons kommt in den Experimenten von HANZLICK und COLLINS (⁴⁰⁰) deutlich zum Ausdruck. Sie wurde schon von CARPENTER (⁴⁰²) beschrieben.

Bereits GRÉHANT (⁴²²) und später STEINITZ und SCHERESCHEWSKY (⁴⁰⁷⁹) sowie LUKAS (⁷³²) wiesen nach rektaler Zufuhr Alkohol im Magen nach. LILJESTRAND und LINDE (⁴⁰⁰) überprüften die Blutalkoholkurve nach rektaler Applikation und deckten eine Plateaubildung mit r - Werten von 0,8 - 1,0 auf.

Die scheinbar verlangsamte Resorption mit kleinem Defizit läßt sich dadurch erklären, daß der größte Teil des Alkohols bei dieser Verabreichungsort die Leber umgeht und damit die Verbrennungsleistung anfangs stark herabgesetzt ist. Unter normalen Verhältnissen wird die Aufnahmefähigkeit des Dickdarms aber nicht beansprucht, da der Alkohol, wie schon erwähnt, bereits aus den oberen Anteilen des Verdauungstraktes verschwindet.

In Bezug auf das Resorptionsausmaß lieferten Versuche von KAREL (690) bei intakter und entfernter Magenschleimhaut keine wesentlichen quantitativen Unterschiede. Als Resorptionsdauer ermittelten CHITTENDEN, MENDEL und JACOBSEN (408) bei großen Alkoholmengen 3 bis 3 1/2 Stunden, bei kleineren Dosen verlief aber die Magenresorption rascher (CHITTENDEN (193) und BRANDL (193)). Diese von der Zufuhrgröße abhängige Verzögerung der Absorption stellte auch FAITELBERG (329) bei Experimenten nach Anlegung einer Pawlow-Fistel fest. Hingegen erhielt DELHOUGNE (224) bei seinen Fistelhunden viel längere Resorptionszeiten. Eine meßbare Verlangsamung der Äthanolaufnahme fanden BERGGREEN und GOLDBERG (75) nach Abbinden des Pylorus bei Katzen nicht, und Patienten mit einem Pylorusverschluß boten einen normalen Ablauf der Resorption. Jedoch machte sich der Füllungs- zustand insofern bemerkbar (TUOVINEN (1152)), als die Aufnahme bei leerem Magen schneller verlief (V. TAPPEINER (1119)). Einen verzögernden Effekt nach oder bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr sahen VÖLTZ, BAUDREXEL und DIETRICH (1161), ELBEL (297) und JUNGMICHEL (572). Nach HAGGARD, GREENBERG und LOLLI (444) soll Milch, nach TUOVINEN (1152) und WIDMARK (1237) Eiweiß und nach MELLANBY (774) fettreiche Kost die enterale Aufnahme aufschieben. Glykokoll (NEYMARK, HAGGARD u. GREENBERG (439) und WIDMARK (1237)) und Tierkohle (GORECKY (404)) sollen in gleicher Weise wirken. Sondenversuche von HANEBORG (466) beim Menschen brachten keine neuen Gesichtspunkte.

Daß Alkohol auch postmortal aus dem Magen in den Körper diffundiert, konnte von HEBOLD (480) an Leichen demonstriert werden.

Nach BERGGREEN und GOLDBERG (75) ist der Übergang des Äthanolis aus dem Verdauungstrakt in den Körper abhängig von der Mobilität des Magens und des Darmes (MERKEL (75)) und damit vom Tempo der Passage (CORI, VILLIAUME und CORI (210)). Wird die Magen- Darmperistaltik durch Gaben von Doryl (ELBEL (297)) gesteigert oder die Entleerung durch Massage beschleunigt, wie dies CORI und Mitarbeiter (210) an Ratten zeigten, dann kommt es zu einer Zunahme der Blutalkoholwerte. Da aber der Alkohol selbst auf die Motorik des Magens einwirkt (FRIEDRICH und BOKOR (367)), komplizieren sich die Verhältnisse. Jedenfalls hemmen große Dosen von Alkohol die Magenentleerung, während sie kleine Mengen fördern (FRANZEN (357)). Diese Tatsache konnte durch Tierversuche von C. CORI, VILLIAUME und G. CORI (210) sowie von FRIEDRICH und BOKOR (367) bestätigt werden. Auch ist schon durch DOGIEL (258) bekannt, daß die Magensaftsekretion durch kleine Gaben angeregt und durch große vermindert wird, gleichgültig ob das Äthanol oral, intravenös oder rektal verabreicht wird (PETROVITCH und BOKANOVA (926), QUAGLIA und BELLOMO (980) und BEAZELL und IVY (61)). Auch die häufig nach Erbrechen beobachteten Zacken in der Blutalkoholkurve können nach ELBEL (297) zum Teil durch eine Änderung der Magenmobilität mit Nachresorption erklärt werden.

Weiterhin spielt die Durchgängigkeit und Vaskularisation neben der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Schleimhaut des Magens für die Resorptionsdauer eine wesentliche Rolle (BERGGREEN und GOLDBERG (75)). Dabei ist, wie schon erwähnt, auch die Zufuhrgröße von Bedeutung (HARGER und HULDIEU (466), GRAF und FLAKE (408)). Die Konzentration des Getränkes zeigt ebenfalls eine ausgeprägte Wirkung (DYBING und RASMUSSEN (274), FAITELBERG (327), GYLIS (435), HENDERSON (498), LOLLI und RUBIN (726), MAYERHOFER (766), MELLANBY (773), MILES (789), SIMONIN (1054), TIGERSTEDT und KALLIONEN (1145), TURNER (1163), VERNON (1169) und WIDMARK (1232)). Lediglich KIONKA und SCHMIDT (601/1014) verneinten einen Zusammenhang. Als letzter wichtiger Faktor ist noch der Einfluß der Wasser- und Elektrolytverteilung im Organismus auf das Invasionstempo zu erwähnen, wobei auch verständlich wird, daß die Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen die Resorption fördert.

Der Alkohol diffundiert durch die Magenwand und wird so auch vom Peritoneum aufgenommen. Die Resorption durch das Bauchfell ist nach LE BRETON (466) so schnell, daß der Zeitpunkt des Verteilungsgleichgewichtes kaum von dem nach intravenösen Gaben abweicht. Auch Versuche nach Einspritzung von Äthanol in Aszites (DANOPOULOS, MARATOS und LOGOTHETOPoulos (220)) weisen auf die rasche peritoneale Resorption hin. ALHA (14) hat ebenso wie HARGER und HULPIEU (466), selbst unter exaktesten Versuchsbedingungen, ein Blutalkoholmaximum oft erst sehr spät festgestellt. Es ist deshalb mit HAGGARD und GREENBERG (436) anzunehmen, daß Alkohol, wenn auch in kleinen Mengen, noch nach Stunden resorbiert wird. Dies läßt vermuten, daß ein bestimmter Teil des konsumierten Quantums der Aufnahme endgültig entgeht, daß also ein Verlust auftritt. Als Beweis hierfür nimmt ELBEL (297) die Tatsache an, daß nach Orasthin die Blutalkoholkurve insgesamt höher verläuft. Jedoch könnte allein die Wirkung des Hormons auf den Wasser- und Salzhaushalt und auf das Gefäßsystem diese Erscheinung erklären. Je langsamer aber die Resorption abläuft, um so größer wird auch das Alkoholdefizit sein. Die Feststellung von MAYER (764), daß er nach Atropin- oder Eupaveringaben einen Ausgleich der sonst bei höherer Alkoholdosierung regelmäßig beobachteten Resorptionszacken erzielen konnte, deutet auf zentral beeinflussbare Vorgänge hin. Dies würde auch mit der Tatsache übereinstimmen, daß bei einzelnen Körperbautypen, besonders bei Vagotonikern, keine übereinstimmenden Vergleichskurven gewonnen werden können (ELBEL (297), JOKIPIII (566)).

Es ist leicht verständlich, daß nach subcutaner Äthanolinjektion infolge der langsamen Resorption und der gleichzeitig einsetzenden Verbrennung des Verteilungsgleichgewicht verspätet eintritt und zwar umso zögernder, je größer die Körpermasse des Versuchsobjektes ist (LE BRETON (666) und HEILNER (483)) und daß dieser Vorgang bei intravenöser Darreichung rasch verläuft.

Bei Menschen beginnt die perorale Alkoholaufnahme außerordentlich schnell. Im Nüchternversuch erreicht die Blutalkoholkurve ihren Gipfel manchmal bereits nach 10 Minuten. Der Kulminationspunkt liegt aber im Durchschnitt zwischen 30 und 60 Minuten (ELBEL (257), JUNGMICHEL (571), ÖSTERLIND, ÅHLÉN und WOLFF (334)). Wie schon HAGGARD und GREENBERG (435) sowie LE BRETON (670) ausführten, darf der höchste Punkt der Blutkurve nicht mit der Beendigung der Resorption gleichgesetzt werden. Bei Alkoholgewöhnten (SOLIMANN (1072)) und bei älteren Personen (ALHA (14)) soll die Äthanolaufnahme beschleunigt sein.

V e r t e i l u n g .

Allgemeines:

Bei seinen Studien über die Alkoholverteilung untersuchte NICLOUX (888) 1900 den Äthanolgehalt von Körperflüssigkeiten und fand eine weitgehende Übereinstimmung mit den Konzentrationen im Blut. Schon wesentlich früher hatten KLENCKE und PERCY (69) zugeführten Alkohol in verschiedenen Organen und Körperausscheidungen nachgewiesen und DUCHEK (288) hatte bereits quantitative Bestimmungen durchgeführt. Während PERRIN, LALLEMAND und DUROY (923) im Gehirn und in der Leber doppelt so viel Alkohol als im Blut feststellten, ermittelte SCHULINUS (1022) einige Zeit nach der Alkoholaufnahme überall gleiche Werte. Bestimmungen an Leichenorganen veranlaßten BALTHAZARD und Mitarbeiter (90-92) zu dem Schluß, daß sich der Alkohol im menschlichen Organismus gleichmäßig verteile. Diese Ansicht wurde, obwohl PAULY und BOONE (924), GREHANT (422), JUCKENACK (563) und CARRARA (13) eine ungleichmäßige Verteilung bei Leichen beobachtet hatten, sogar noch 1938 von DÉROBERT und HAUSER (229) vertreten.

Die ersten systematischen Untersuchungen stammen von CARPENTER und BABCOCK (108). Trotz erheblicher Schwankungen ergaben sich aber folgende Mittelwerte für das Verteilungsverhältnis, wenn man die Blutkonzentration gleich 1 setzt:

Herz und Lunge	0,7 bis 0,8
Gehirn	0,6 bis 0,9
Fett	0,1
Körperrdurchschnitt	0,5 bis 0,7

In einer Versuchsserie hat NICLOUX (879-881) die Frage der Verteilung nochmals bearbeitet. Er legte Fische in alkoholhaltiges Wasser und erhielt eine Relation

$\frac{\text{Alkohol im Körper}}{\text{Alkohol im Milieu}}$	von 0,65 ;
für Blut betrug das Verhältnis	0,91 ,
für die Leber	0,83
und für den Muskel	0,84 .

Ebenso wie CARPENTER kam auch NICLOUX zu dem Ergebnis, daß für die auftretende Alkohol- Konzentration der Wassergehalt des Milieus bestimmend ist. Dies bewiesen sowohl Diffusionsversuche durch Kollodiumhülsen, als auch Untersuchungen mit totem tierischem Gewebe, das genau nach dem Ausmaß seines absoluten Wassergehaltes Alkohol aufnahm.

Bei lebendem Gewebe wird der Anteil jedoch durch inaktives Gewebswasser um etwa 15 % vermindert. Schließlich weisen auch die in- vitro- Bestimmungen der relativen Alkohollöslichkeit in Wasser, Urin und Blut von HARGER und Mitarb.

(⁴⁷⁰) sowie von HAGGARD und GREENBERG (⁴³⁵) mit Relationen von 125 : 115 : 100 auf die Wichtigkeit des Wassergehaltes hin. Führt man dem Organismus mit dem Alkohol gleichzeitig auch eine größere Wassermenge zu, so ist ohne weiteres verständlich, daß der Blutalkoholgehalt niedriger ausfällt. Hierauf hat schon WIDMARK (¹²³²) aufmerksam gemacht.

Auch die Befunde von RASMUSSEN (³⁶⁴), wonach bei Tieren nach gleichen Alkoholmengen der Blutalkoholwert um so niedriger ausfällt, je länger die Tiere gedurstet hatten, sind unter diesem Gesichtspunkt zu verstehen und erklären sich durch die Bluteindickung infolge des Wasserverlustes.

Während das Verteilungsverhältnis des Alkohols in Organen und Geweben zum jeweiligen Wassergehalt in direkter Proportionalität steht, ist es zu ihrem Fettgehalt reziprok < CASIER und DELAUNOIS (^{180,225}); CARPENTER (^{393,404}); VOLLMERING (¹¹⁹¹) >. Knochen, subcutanes Fettgewebe und Knochenmark enthalten demnach nur sehr wenig Alkohol. Daß dieses reziproke Verhältnis zum Fettgehalt selbst für Körperliquores zutrifft, konnten FABRE und Mitarb. (³²⁶) an Lymphe zeigen. Aus diesen Untersuchungen ist auch zu schließen, daß im Blut eine Beeinflussung durch die Lipämie wahrscheinlich ist. Nach GRÜNER (^{430a}), der einen Verteilungskoeffizienten von 0,018 zwischen Körperfett und Wasser feststellte, ist das Fettgewebe als Alkohol-Lösungsmittel im Organismus praktisch bedeutungslos.

Da bei Meerestieren der Anteil des inaktiven Gewebswassers nur 10 % der Trockensubstanz ausmachte, bei Süßwasserfischen indes 25 % betrug, scheint auch der Salzgehalt eine Rolle bei der Verteilung des Alkohols im Gewebe zu spielen.

Experimentelle Belege für diese Ansicht wurden jedenfalls von SEIFERT (1937) ermittelt. Auch die Beobachtung einer "Retention" von Kalium nach Alkoholzufuhr NICHOLSON und TAYLOR (861) wurden in dieser Richtung gedeutet; jedoch sind diese Befunde wohl eher durch eine Kaliumverschiebung infolge einer Glykogenspeicherung zu deuten.

Etwa gleichzeitig mit NICLOUX beschäftigten sich auch WIDMARK und LE BRETON mit dem Verteilungsproblem. Die Unterschiede der Alkoholkonzentration in den Geweben nach Eintritt des Diffusionsgleichgewichtes wurden von WIDMARK (1232) nicht nur auf den Wassergehalt bezogen, sondern auch der wechselnden Vaskularisation zugeschrieben. Seiner Meinung schloß sich MAYER (764) an und HANSEN (457-459) vertrat eine ähnliche Auffassung. In neueren Arbeiten wird von GRÜNER (429, 430) ebenfalls die Bedeutung von Blut- und Wasserverschiebungen hervorgehoben.

LE BRETON (666) stellte nach Eintritt des Verteilungsgleichgewichtes eine Konzentrationsreihe auf:

Den meisten Alkohol enthielt das Blut, dann das Gehirn; es folgten mit etwa gleichen Anteilen Niere, Herz, Lunge und Duodenum. Der Muskel, sowie das Intestinum und die Haut nahmen deutlich weniger Alkohol auf. Am geringsten war die Konzentration in der Leber. Die Forscherin nahm deshalb an, daß das Konzentrationsgefälle dem zunehmenden Gehalt an Alkoholdehydrase entspricht. Zweifellos trifft dies auch für die Leber zu.

Grundsätzlich neue Erkenntnisse über die Gesetzmäßigkeiten der Verteilung wurden seit CARPENTER, LE BRETON, NICLOUX und WIDMARK nicht mehr gewonnen. Die Befunde an Leichen von VAN HECKE, HANDOVSKY und THOMAS (467), welche das Material von CASIER, THOMAS und DELAUNOIS (181) mitverwerteten, stehen in guter Übereinstimmung mit den für Tiere aufgestellten Reihen von CARPENTER (Hühner (463)), EGGLETON (Kätzchen (285)), FISH und NELSON (Ratten (339)), HAGGARD und GREENBERG (Hunde (434-436)), HARGER und HULPIEU und LAMB (Hunde (470)), HARGER, RANEY, BRIDWELL und KITCHEL (Hunde (472)), LE BRETON (Kaninchen, Ratten, Mäuse, Meerschweinchen (666, 675)), LEVY (Ratten (701)), NICLOUX und GOSSELIN (Fische (883)), WIDMARK (Hunde und Kaninchen (1225, 1235)).

Verteilung in Arterien und Venen:

Der peroral zugeführte Alkohol wird durch die Resorption rasch in die Blutbahn aufgenommen und im rechten Herzen mit dem aus dem ganzen Körper anströmenden, zunächst alkoholfreien, später alkoholärmeren Venenblut gemischt. Nach der Lungenpassage wird er aus den Arterien an die Gewebe und Organe abgegeben und zwar entsprechend deren Massen und relativer Löslichkeit für Äthanol. Hierdurch entsteht theoretisch ein Konzentrationsgefälle zwischen Herz- und Kapillarblut; dieses ist aber infolge der Blutumlaufgeschwindigkeit nicht faßbar. Die Alkoholkonzentration im arteriellen Blut wird durch die Geschwindigkeit der Alkoholzufuhr in das venöse Blut und die Umlaufgeschwindigkeit bestimmt. Nach HAGGARD (434) gilt die Gleichung

$$C_a = \frac{A}{B} ,$$

wobei C_a die Alkoholkonzentration in mg pro Kubikzentimeter in den Arterien, A den in der Zeiteinheit zugeführten Alkohol in mg und B die zirkulierende Blutmenge in ccm bedeutet.

Während das Arterienblut überall zum gleichen Zeitpunkt dieselbe Konzentration an Alkohol hat, ist der Gehalt in den einzelnen Venen verschieden. Der Äthanolspiegel des Venenblutes liegt in der Resorptionsphase stets unter der des arteriellen Blutes und ist abhängig von der Vascularisation des durchströmten Gewebes, sowie von dessen Lösungsfähigkeit für Alkohol. Diese Konzentrationsdifferenz zwischen Arterien und Venen während der Resorptionsphase stellen schon WIDMARK (4232), NEWMAN und CUTTING (840) und LE BRETON (672) fest. Während des Blutumlaufes bleibt jedesmal eine bestimmte Menge Alkohol im Gewebe zurück. Das die Gewebe verlassende Venenblut enthält Alkohol in einer Konzentration, die der Gewebsspannung im Ursprungsgebiet entspricht.

Nach HAGGARD (⁴³⁴) gilt für diese Verhältnisse die Gleichung:

$$C_v = \frac{C_a \cdot b}{b + T \cdot k}$$

Dabei bedeutet C_v die Konzentration im jeweiligen Venenblut, b das in der Zeit das Gewebe durchströmende Blut, T die Gewebsmasse in Gramm und k die Löslichkeit des Alkohols im betreffenden Gewebe.

Die Alkoholspannung zwischen Blut und Gewebe ist nach HAGGARD und GREENBERG (⁴⁴¹) erst nach drei Stunden ausgeglichen. Die Differenzen zwischen Herz- und Saphenablut waren bei den Versuchen von HARGER, HULPIEU und COLE (⁴⁴⁵) bei Hunden viel geringer und das Gleichgewicht trat bereits nach einer Stunde auf. Ohne besondere Heraushebung der Resorptionsphase verwischen sich die Unterschiede in der Alkoholkonzentration zwischen Arterien und Venen, und das Verhältnis beträgt nach LILJESTRAND und LINDE (⁴⁴⁹) denn 1,03.

WIDMARK (⁴²³²) machte darauf aufmerksam, daß die Blutzellen weniger Alkohol enthalten als Plasma und Serum. Diese Differenz ist wohl im wesentlichen auf den unterschiedlichen Wassergehalt zurückzuführen (NICLOUX und GOSSELIN (⁴⁴³); HARGER, HULPIEU und LAMB (⁴⁷⁰); ELBEL (⁴⁹⁰); CASIER, THOMAS und BELAUNOIS (⁴⁶¹); VAN HECKE, HANDOVSKY und THOMAS (⁴⁸⁸); PONSOLD (⁴⁸⁷)). Die Verteilung zwischen Plasma, bzw. Serum und Vollblut schwankt jedoch in relativ weiten Grenzen. MILES (⁷⁸⁹) fand zwischen 10 und 30% höhere Werte im Plasma (im Mittel etwa 20 %), KÜNKELE (⁶³⁸) 12 bis 31 % (Mittelwert 20 %), ELBEL (⁴⁹⁰) 5 bis 25 % (Mittelwert 17 %), WIDMARK 10 bis 21 % (im Mittel 15,5 %); HARGER, RANEY, BRIDWELL und KITCHEN (⁴⁷²) geben sogar Werte zwischen -7 und +17 % (Mittel +5 %) an und RABINOWITCH (³⁵³) teilt sogar einen Fall mit, bei welchem die Differenz zwischen Plasma und Vollblut 31 % betrug. Von einer streng konstanten Beziehung zwischen der Alkoholkonzentration im Vollblut und Serum kann daher nicht gesprochen werden; für die Praxis wird aber nach ELBEL (⁴⁹⁰) ein Verhältnis von 1 : 1,2 angenommen.

Das Verteilungsgleichgewicht zwischen Blutkörperchen und Plasma stellt sich nach EGGLETON (206) in etwa 30 Minuten ein, nach in- vivo- und in- vitro- Versuchen von POLO-NOVSKI, LINDENBERG und RABUSIER (236) auch im arteriellen Blut erst nach 15 bis 20 Minuten.

Alkoholgehalt im Gehirn:

Nach der Resorption steigt der Alkohol im Gehirn wegen der dort günstigen Blutversorgung rasch an und weist während der initialen Phase höhere Konzentrationen auf als in den schlechter durchbluteten peripheren Körpergegenden. In dieser Zeit enthält nach HAGGARD und GREENBERG (435) das Jugularisblut mehr Äthanol als das der Femoralis, aber weniger als das Herzblut. Nach 30 bis 60 Minuten stellt sich dann in den gut arteriell versorgten Gehirnteilen ein Niveau von etwa 70 bis 80 % des Blutwertes ein. Offenbar hinkt die Gehirnalcoholkurve in der Ausscheidungsphase der Blutkurve ebenso nach wie die Liquor- und Urinalcoholkurve sowie der Alkoholgehalt aller Organe. Mit Ausnahme von GETTLER und einigen Autoren aus dem vorigen Jahrhundert haben alle Forscher bei Tierexperimenten im Gehirn einen niedrigeren Alkoholgehalt gefunden als im Blut (CARPENTER (167); EGGLETON (284); FRIDMANN (359); GRÉHANT (422); HAGGARD und GREENBERG (435); HARGER, HULPIEU und LAMB (470); LE BRETON (672); MESSNER (376); NEWMAN und LEHMAN (847); NICLOUX (874); PRINGSHEIM (945); VOLLMERING (1191); WIDMARK (1232)).

Meist war die Relation von Blutalkohol zu Gehirnalcohol größer als die von HARGER angegebenen Mittelwerte erkennen ließen. Aber auch unabhängig von der Umsatzphase schwankt das Verhältnis des Alkoholgehaltes von Blut und Gehirn (CASIER, THOMAS und DELAUNOIS (181); DETTLING (231); ELLERBROOK und VAN GAASBEEK (301); HANDOVSKY, VAN HECKE und THOMAS (454); NEWMAN und LEHMAN (847)), was von der wechselnden Vascularisation und Änderungen im Gefäßtonus abhängen dürfte. Gleichzeitig könnte die von BROMAN und LINDBERG-BROMAN (100) im Tierversuch beobachtete autodynamische Wirkung des Äthanol auf die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke eine Rolle spielen.

Der cerebrale Alkoholgehalt ist jedoch nicht in allen Gehirnschnitten gleich. CASIER, THOMAS und DELAUNOIS (101) teilen einen postresorptiven Fall mit, bei dem sie an drei Stellen des Gehirns ganz verschiedene Konzentrationen messen konnten, nämlich 1,4 sowie 0,89 und 0,67 % bei einem Blutgehalt von 1,17 %. Nach OLSZYCKA (902) weist auch das Rückenmark einen um 5 bis 7 % niedrigeren Alkoholgehalt gegenüber dem Hirngewebe auf. BALTHAZARD und LAMBERT (40), CASIER, THOMAS und DELAUNOIS (101), CARRARA (173), JETTER (562), JUCKENACK (549), LINCK (715), MATOSFI (760) sowie PAULY und BONNE (921) haben vergleichende Untersuchungen an Leichen angestellt. Die Überprüfungen blieben jedoch auf wenige Fälle beschränkt und die Einzelwerte der Relationen streuen in den Publikationen beträchtlich; hierbei machen auch die größeren Serien von GETTLER und TIBER (385), VON ORELLI (904), DETTLING (231) und VAN HECKE, HANDOVSKY und THOMAS (486) keine Ausnahme.

Alkohol im Liquor:

Wie auf Grund der Liquorentstehung zu erwarten ist, teilt sich der Alkoholgehalt des Blutes der Cerebrospinalflüssigkeit mit. Hierfür hat NICLOUX (868) bereits 1900 im Tierexperiment den ersten Beweis erbracht. Im Liquor Betrunkener wiesen zuerst SCHOTTMÜLLER und SCHUMM (1020) Äthanol nach. SCHUMM und FLEISCHMANN (1023) stellten schon 1913 Liquor-Alkoholkurven her. Ihre Resultate wurden von MILES (766) bestätigt. Weitere Untersuchungen stammen von DEMOLE (228), sowie von LENOBLE und DANIEL (691). Die letztgenannten Forscher beobachteten noch einen Liquoralkohol, nachdem im Blut kein Alkoholspiegel mehr bestand. Eine gleiche Mitteilung machte SCHÖN (1017), der in zwei Fällen auch im Occipitalliquor keinen Alkohol mehr nachweisen konnte, während sich im Lumballiquor noch Werte von 0,10, bzw. 0,11 % ergaben. In eingehenden experimentellen Forschungen am Menschen haben ABRAMSON und LINDE (6) die Gesetze vom Übergang des Alkohols aus dem Blut in die Spinalflüssigkeit überprüft.

Sie fanden, daß der Liquoralkohol langsamer ansteigt als der Blutalkohol und im ganzen auch nur geringere Höchstkonzentrationen erreicht. Während das Maximum im Blut nach 30 bis 60 Minuten auftritt, stellt sich dieses im Liquor erst nach 120 Minuten, bei niedrigen Konzentrationen des zugeführten Getränkes sogar erst nach 150 Minuten ein.

Nach Abschluß der Resorption, zu Beginn der Ausscheidungsperiode, überkreuzen sich die beiden Kurven und der Alkoholgehalt im Liquor liegt dann höher als im Blut, verläuft aber weiterhin den Blutwerten parallel. FLEMING und STOTZ (34) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Bei oraler Alkoholzufuhr trat die Überschneidung der Kurven nach 1 1/2 Stunden, bei intravenösen Gaben jedoch etwas früher auf.

Im Prinzip gleiche Beziehungen boten die intravenösen Versuche LEVY's (304) bei Ratten. Schon vorher hatten NEWMAN und MEHRTENS (33) diese Befunde dadurch erweitert, daß sie zwar im Spinalliquor das typische Nachhinken bemerkten, im Zystenliquor aber eine weitgehende Übereinstimmung der Konzentrationen mit dem Blut sahen. Die Forscher erklärten diesen Unterschied durch die Diffusion des Alkohols aus dem "Gehirnende" in die Rückenmarksflüssigkeit. Da aber der Alkoholgehalt im Spinalliquor höher als im Blut blieb, selbst wenn durch Nachinjektionen der Blutalkohol Spiegel längere Zeit aufrechterhalten wurde, nahmen sie eine Konzentrierung des Alkohols im Liquor beim Durchtritt durch die Arachnoides an. Die Differenz zwischen Zysten- und Lumballiquor wurde von SCHNEIDER (305) ebenfalls gefunden. Sie erklärt sich durch den langsamen Diffusionsvorgang und die Depotfunktion des Lumballiquors.

Im Lumballiquor findet man somit ähnliche Verhältnisse vor wie beim Blasenurin, der einen Sammel- und Durchschnittswert aus verschiedenen Konzentrationszeiten darstellt. Liquor und Urin gleichen dem Blutalkoholwert um so mehr, je näher an ihrer Bildungsstätte sie entnommen werden.

HARGER, HULPIEU und LAMB (⁴⁷⁰) errechneten bei ihren Untersuchungen an Betrunkenen ein Verhältnis zwischen dem Alkoholgehalt des Lumballiquors und des Kubitalvenenblutes von $1,18 \pm 0,09$. Sie setzten diese Zahl zu den Wassergehalten von Liquor und Blut (998 : 834) in Vergleich und ermittelten so eine Übereinstimmung, wie es bei einem reinen Diffusionsvorgang zu erwarten ist. GOLDBERG (³⁸²) konnte dies in vitro ebenfalls bestätigen. Er hängte Collodiumhüllen mit Cerebrospinalflüssigkeit gefüllt in mit Alkohol versetztes Serum. Nach Eintritt des Diffusionsgleichgewichtes lag die Alkoholkonzentration im Liquor stets um 10 % höher als im Serum und die beiden Werte verhielten sich wie die entsprechenden Wassergehalte.

SEIFERT (⁴⁰³⁴) befaßte sich mit der Frage des postmortalen Verteilungsverhältnisses des Alkohols zwischen Blut und Liquor. Sein Verteilungsfaktor von 1,23 stimmt gut mit dem Intravitemquotienten von HARGER überein. Weitere Untersuchungen an Leichen stammen von GETTLER und FREIREICH (³⁸¹), WAGNER (⁴⁴³⁴), CASIER, THOMAS und DELAUNOIS (¹⁸¹), LINCK (⁷¹⁶), sowie VAN HECKE, HANDOVSKY und THOMAS (⁴⁸⁸). Die Mittelwerte der zuletzt genannten Autoren lassen erkennen, daß einem Blutgehalt von 1 % Alkohol eine Konzentration von 1,33 % im Liquor entspricht. Trotz des spärlichen Materials ist die relativ geringe Streuung zwischen den experimentell gefundenen Daten und den Leichenbefunden sehr eindrucksvoll.

Interesse verdient auch die Mitteilung von DIXON und HALIBURTON (²⁵⁰), daß der Alkoholgenuß eine deutliche Steigerung der Liquorbildung zeitigt und einen Einfluß auf die physikalischen Bedingungen seiner Entstehung hat.

Während FLEMING und STOTZ (³⁴⁴) als einzige bei chronischem Alkoholgenuß eine Verminderung der Durchgängigkeit der Blutliquorschranke feststellten, wurde diese von allen übrigen Autoren (ROTHSCHILD und BURKE (⁹⁸⁹), NEWMAN und CARD (⁸²⁹) und HORFEY (⁹³³)) als unverändert oder vermehrt durchlässig gefunden.

Ob der vermehrte Übergang von Wismut aus dem Blut in den Liquor bei chronischer Alkoholzufuhr (STERN, KASSIL und LOKCHINA ⁽¹⁰⁰⁾) sowie NEWMAN und RICHARDSON ⁽¹⁰¹⁾) im Sinne einer Passageerleichterung zu deuten ist, bleibt fraglich.

Alkohol im Speichel:

Schon 1876 bemerkte A. SCHMIDT ⁽¹⁰²⁾ nach Alkoholgenuß eine Chromsäurereduktion im Speichel. 1900 hat NICLOUX ⁽¹⁰³⁾ bei Hunden quantitativ den Speichelalkohol bestimmt und DE - MOLE ⁽¹²⁸⁾ ihn beim Menschen nachgewiesen. Eingehend befaßte sich LINDE ⁽¹⁰⁴⁾ mit dem Problem. Er fand ein Verhältnis von 1,2 : 1 zwischen dem Alkoholgehalt des Parotissekretes und dem des Blutes und beobachtete, daß der Gesamtspeichel etwas weniger Alkohol als der Parotisspeichel enthielt. Aus der Gegenüberstellung dieser Beziehungen mit den Relationen zwischen Plasma- und Vollblutalkohol leitete er den Schluß ab, daß der Übergang des Äthylalkohols in den Speichel einen reinen Diffusionsvorgang darstellt. WIDMARK ⁽¹²³²⁾ bestätigte diesen Zusammenhang und FRIEDEMANN und Mitarbeiter ⁽¹⁰⁵⁾ fertigten mit einem eigens ausgearbeiteten Nachweisverfahren Speichelalkoholkurven an.

Die Untersuchungen fast aller Forscher haben ergeben, daß der Alkoholgehalt des Speichels gegenüber anderen Flüssigkeiten keine Sonderstellung einnimmt. Die Speichelalkoholkurve verläuft der Blutalkoholkurve annähernd parallel und zwar im aufsteigenden Teil niedriger oder übereinstimmend mit den Blutwerten. Bei Beendigung der Resorption überkreuzen sich die beiden Kurven. Nach Eintritt des Diffusionsgleichgewichtes stellen sich die Konzentrationen nach den Löslichkeitskoeffizienten ein und die Speichelwerte liegen dann über denen des Blutes. Die abweichenden Ansichten von MAYER ⁽⁷⁶⁾ dürften auf einer falschen Deutung seiner Kurven und die unregelmäßigen Werte von HAUSSER und TRUFFERT ⁽⁴⁷⁶⁾ sowie von FORNARI ⁽¹⁰⁶⁾ auf methodischen Fehlern beruhen. Sonst sind die geringeren Schwankungen bei anderen Autoren (ABELS ⁽⁵⁾, FABRE und KAHANE ⁽¹²⁴⁾) aus der unterschiedlichen Umsatzphase zu erklären, in denen die Proben abgenommen wurden.

Nach VOLLENBRUCK (1166) sowie ELBEL und MIECK (129) wird allerdings die Parallelität der Kurven durch eine stärkere Magenfüllung gestört. Außerdem beobachteten MAYER (164), ELBEL und Mitarbeiter (133) sowie LANGE (135) in der Speicheralkoholkurve Zacken, die zum Teil zwar durch Nachresorption und Verteilungsperoxydysmen verursacht wurden, sich oftmals aber auch in den gleichzeitigen Blutkurven nicht wiederfinden. Die Störungen im Kurvenverlauf werden von ELBEL und SCHMIDT (130) dadurch erklärt, daß offenbar Ätherol bis zu 20 % locker in der Mundschleimhaut fixiert und aus dieser in die Speichelproben abgegeben werden kann. Trotzdem stimmen die Verhältniszahlen zwischen Speichel- und Blutalkoholkonzentrationen bei den verschiedenen Autoren befriedigend überein. Sie schwankten bei FABRE und KAHANE (134) zwischen 0,97 und 1,14 und bei ELBEL (135) zwischen 1,1 und 1,25. Die Mittelwerte von LINDE (141) betrugen 1,21, von NEYMARK und VIDMARK (160) 1,19 und von NICLOUX (166) 1,2 bis 1,4.

Verteilung des Alkohols in den übrigen Organen
und Körperflüssigkeiten.

An Leichen führten CASIER und DELAUNOIS (400) in über dreißig Geweben und Körperflüssigkeiten umfangreiche vergleichende Alkoholbestimmungen aus. Es ergab sich dabei, daß die Körperflüssigkeiten immer mehr Alkohol als das Blut enthielten und das Verhältnis zwischen Blut- und Organalkohol stets über 1,0 lag. Wie schon SMITH und STEWARD (400), ermittelten sie im Knochen die niedrigsten Werte. Die Konzentrationen erschienen proportional zur Vascularisation und zum Wassergehalt und umgekehrt proportional zum Fettgewebe.

Während VOLIMERING (401) noch eine Speicherung des Äthanolis im Fett annahm, wies LINDENBERG (402) in vitro nach, daß sich Alkohol kaum in Neutralfett löst. Übereinstimmend stellten alle späteren Forscher im Fettgewebe einen besonders geringen Alkoholgehalt fest (CARPENTER und BABCOCK (403); EGGLETON (404); GOSSELIN (405); JETTER (406); NICLOUX (407); SMITH und STEWART (408); WIDMARK (409)).

Im Muskel, der etwa 80 % der Alkoholkonzentration des Blutes aufweist (CARPENTER (410); HANDOVSKY und THOMAS (411); VAN HECKE (412); NICLOUX (413)) und dessen Äthanolgehalt gut mit dem des Gehirns übereinstimmt (DETTLING (414)), stellt sich das Diffusionsgleichgewicht erst ziemlich spät ein (JETTER (415)).

Im Hoden hat zuerst NICLOUX (416) Alkohol nachgewiesen. Die Konzentrationen entsprechen etwa denen des Blutes (VAN HECKE, HANDOVSKY und THOMAS (417); KÜNKELE (418)). Etwas weniger Alkohol als das Blut enthält das Sperma (GRÉHANT (419) und FARRELL (420)). Die Werte hinken in den von KÜNKELE (421) hergestellten Kurven denen des Liquors und Blutes nach und ähneln den Konzentrationen im Prostatasekret (FARRELL (422) und KÜNKELE (423)). Alkoholbestimmungen in den Samenbläschen wurden von NICLOUX (424) und KÜNKELE (425) vorgenommen.

NICLOUX (148, 149) untersuchte auch Ovarien und CARPENTER und BABCOCK (165) beobachteten bei Hühnern einen Übergang des Äthanols in die Eier.

Besonders wenig Alkohol fand MARINESCO (750) im Auge. Im Glaskörper und in der Linse ist nach NICLOUX (876) erst ziemlich spät Äthanol zu ermitteln.

Den Übergang des Alkohols auf den Fetus beobachtete NICLOUX (867). Nach etwa 40 Minuten kommt es zu einem Diffusionsausgleich zwischen dem mütterlichen und dem Nabelschnurblut (OLOW (900)).

Mit Ausnahme von VOLLMERING (1191) und MESSNER (776) wurde von allen anderen Autoren in der Leber immer besonders wenig Alkohol entdeckt (EGGLETON (284); GRÉHANT (422); LE BRETON (472); NICLOUX (880); PRINGSHEIM (945)).

Der Quotient Blut- zu Leberalkohol betrug bei Leichen bei- nahe 2,0 (VAN HECKE, HANDOVSKY und THOMAS (488)). Die Verhältnisse änderten sich, wenn bei Versuchen die Leber sofort in flüssiger Luft eingefroren wurde. Diese Tatsache beweist die Ansicht, daß der niedrige Alkoholgehalt der Leber durch den raschen Abbau des Äthanols infolge des hohen Alkoholdehydrasegehaltes verursacht ist.

Die Ausscheidung des Alkohols.

Die Beseitigung des Äthylalkohols erfolgt zu mindestens 90 % durch endogene Oxydation. Diese zuerst von BOGEN (110) vertretene Ansicht wurde von BARTLETT und BARNET (48) durch Versuche mit radioaktiv markiertem Alkohol bewiesen.

Ähnliche Befunde erhoben bei gleicher Technik VITALE und Mitarbeiter (1172), die innerhalb von 6 bis 7 Stunden 80 bis 90 % des zugeführten C^{14} wieder ausgeschieden fanden. CASIER (178) sah während sieben Stunden eine Verbrennung von 83 % und SCHAACK (996) ermittelte sogar Werte von 90 bis 92 %. Für die Eliminierung auf anderem Wege bleibt somit nur ein verhältnismäßig kleiner Anteil des aufgenommenen Alkohols übrig, wobei in der Hauptsache als Ausscheidungsorgane die Nieren und die Lungen in Frage kommen.

Allein 7 % werden mit der Atemluft aus dem Körper entfernt (BOGEN (110); SEIFERT (1037)).

Die Ausscheidung des Alkohols durch die Haut wurde schon von den älteren Forschern wie BODLÄNDER (106), GRÉHANT (417), LALLEMAND (645), STRASSMAN (1096) sowie SUBBOTIN (1107) erkannt und von NYMAN und PALMLÖV (893) eingehend untersucht. Sie fanden im Schweiß durchschnittlich 80 % der Blutwerte, schätzten aber unter Berücksichtigung der unvermeidlichen Verdampfungsverluste die Konzentration ebenso hoch wie die des Plasmas. Nach JAKOBSEN (550) können mit dem Schweiß und Urin maximal 5 % des einverleibten Alkohols abgegeben werden. Normalerweise ist aber höchstens mit einer Elimination von 2 - 3 % zu rechnen, wovon der Ausscheidung mit dem Harn allein schon 2 - 2,5 % zukommen.

Da der Alkohol im Körper verbleibt, ist die von EGOLINSKI (488), SIMONIN und WARTER (1057) beschriebene Äthanolausscheidung mit der Galle, die nach TEGGLIA (1123) bei Leberkranken beschleunigt sein soll, ohne praktische Bedeutung. Die Tendenz der Gallenwerte selbst ist noch weitgehend unklar (KÜNKELE (639)).

Eine Alkoholausscheidung durch die Fäces wurde von PARKES (914) mitgeteilt. Zwar wird die Elimination um so stärker, je wasserreicher der Stuhl ist (MATZENDORFF (764)), jedoch fallen die tatsächlich abgegebenen geringen Mengen kaum ins Gewicht.

Alkohol in der Milch.

Während BODLÄNDER (106), gestützt auf die Tierexperimente von LEWALD (794), einen Übergang des Alkohols in die Milch völlig ablehnte, sind die positiven Befunde von SCHAUENSTEIN und SPÄTH (1000) auch von anderen Autoren wie KLINGEMANN (615), NICLOUX (865), TEIDERT (1124), UHL und HENZOLD (1124), VALLIN (1113), VÖLTZ und PAECHTNER (1125) sowie WELLER (1219) sowohl beim Tier als auch beim Menschen bestätigt worden. Auf Grund seiner Berechnungen hielt ROSEMAN (801) im Gegensatz zu NICLOUX (865) und DEMME (1227) eine Schädigung des Säuglings durch Alkoholkonsum der Mutter für unmöglich. Dieser Meinung schloß sich WIDMARK an und auch FIORENTINI (334) konnte bei Kindern keinerlei Störungen beobachten.

Der Übergang des Alkohols in die Milch stellt nach OLOW (901) einen reinen Diffusionsvorgang dar. Bereits bei kleinen Gaben ist Äthanol 5 Minuten nach der Aufnahme in der Milch nachweisbar. Zuerst liegt die Konzentration niedriger als im Blut; später tritt eine Kreuzung der Alkoholkurven mit nachfolgendem parallelen Verlauf auf höherem Niveau ein. Die Ausscheidung des Alkohols durch die Milchsekretion spielt wegen der unbedeutenden Größenverhältnisse keine Rolle.

Alkoholausscheidung im Urin.

Wie im Blut werden auch im Urin normaler Individuen ohne exogene Zufuhr immer Spuren von Alkohol gefunden (BECHAMPS (63); FEARON und WEBB (332); HARGER und GOSS (465)). Nach ATWATER und BENEDICT (30) beträgt beim Menschen die Ausscheidung an endogenem Alkohol durch den Harn und die Atemluft pro Tag etwa 0,32 g.

Trotz unterschiedlicher Beurteilung waren sich fast alle älteren Forscher, mit Ausnahme von BOUCHARDAT und SANDRAS (139), darüber einig, daß nach Äthanolzufuhr im Urin vermehrt Alkohol auftritt (ANSTIE (24); ATWATER und BENEDICT (30); BUCHHEIM (144); DUPRÉ (272); FRERICHs (358); GRÉHANT (415); LALLEMAND, PERRIN und DUROY (665); MASING (755); NEUBAUER (920); NICLOUX (865); PARKES und WOLLOWICZ (915); PRINGSHEIM (905); SCHULINUS (1022); SETSCHENOW (1045); SMITH (1060); STRASSMAN (1096); STRAUCH (1077); THUDICHUM (1139)).

SUBBOTIN (1107) und LIEBEN (705) erbrachten den sicheren qualitativen Nachweis und ihre Resultate wurden von BINZ (43), HEUBACH (504/505), SCHMIDT (1010) und BODLÄNDER (106) durch quantitative Untersuchungen erweitert, welche schließlich zu richtigen Vorstellungen über tatsächliche Ausmaße der Alkoholelimination durch die Nieren führten.

Widersprechende Befunde in der Literatur in bezug auf die Harnalkoholbestimmung sind sowohl in Unterschieden bei der Versuchsanordnung als auch zweifellos in methodischen Fehlern begründet.

Die Unspezifität der oxydimetrischen Nachweisverfahren für Äthanol macht sich bei Urinuntersuchungen viel störender bemerkbar als bei Bestimmungen im Blut. Dies beruht darauf, daß der Harn schon normalerweise reduzierende saure Substanzen enthält und größeren Schwankungen seiner Wasserstoffionenkonzentration unterworfen ist (HEILNER (484), WIDMARK (432)). Eine Untersuchung des Harns im alkalischen Milieu ist umso wichtiger, als nach EGGLETON (286) der Urin- pH- Wert nach Alkoholzufuhr als Kompensation gegen eine Übersäuerung im Organismus sinkt, ohne daß vermehrt Essig- oder Acetessigsäure ausgeschieden wird. Zahlreiche frühere Arbeiten haben wegen der Außerachtlassung der Reaktion im Destillat an Wert verloren. Hierzu zählen auch die umfangreichen Forschungen von MILES (789) und die Veröffentlichungen von WIDMARK vor 1924. Aber auch neuere Mitteilungen dürften deshalb unverlässlich sein, worauf RABINOWITCH (453) im Hinblick auf amerikanische Autoren hingewiesen hat. Lediglich bei der Fermentmethode nach BÜCHNER und REDETZKI und BONNICHSEN und THEORELL bestehen keine derartigen Fehlerquellen.

Zahlreichen Untersuchungen zufolge betragen im allgemeinen die im Urin ausgeschiedenen Alkoholmengen unabhängig von der Art der Zufuhr zwischen 0,2 und 3 %. Dabei ist die Ausführgröße nicht konstant, sondern größeren Schwankungen unterworfen (ATWATER und BENEDICT (30); BORNSTEIN und BUDELMANN (422); VÖLTZ und BAUDREXEL (1178)). Die höchsten Werte sahen VÖLTZ, FÖRSTER und BAUDREXEL (1184) mit 9,6 % und NICLOUX bei hohen Äthanolgaben mit 10 bis 12 %. GODDARD (390) behauptete sogar, 50% des aufgenommenen Alkohols im Harn wiederentdeckt zu haben, jedoch hält diese Ziffer der Kritik nicht stand. Bei Hunden wurden zwischen 3,14 und 4,47 % gefunden (HAGGARD und GREENBERG und CARROL (472); ATWATER und BENEDICT (30); THURM (1106)) und bei Katzen von EGGLETON (286) 3,5 % mitgeteilt. Aus den Rattenversuchen von BURBRIDGE und HINE (452) läßt sich eine Ausscheidung von 4,49 % errechnen. Alle übrigen Tierbefunde liegen zwischen 1 und 2 %.

Beim Menschen sind im Vergleich zu den Tierversuchen niedrigere Ausscheidungsquoten bestimmt worden. Während HANEBORG (456) bei geringer Zufuhr nur Werte zwischen 0,1 und 0,4 % feststellte, hatten THUDICHUM (1139) und später ebenso DUPRÉ (272) sowie ANSTIE (24) Zahlen von 0,5 bis 0,8 % ermittelt. CARPENTER und LEE (170) erzielten bei körperlicher Arbeit nur 0,1 %, in Ruhe jedoch 1,0 %. In Selbstversuchen fand BAUDREXEL (1177) 0,24 %, BODLÄNDER (106) hingegen 1,2 %. ATWATER und BENEDICT (30) beobachteten nie eine Ausscheidung über 1,0 %. Von VÖLTZ und BAUDREXEL (1177) werden Prozentsätze von 0,23 bis 1,14 mitgeteilt. MILES (789), der einmal sogar 1,9 % maß, hatte Ausscheidungsgrößen von 1,0 bis 1,4 %. Die Höchstwerte stammen mit 1,93 % nach Theophyllingabe und gleichzeitiger Flüssigkeitszufuhr von HAUFÉ (476) und mit 1,5 bis 2,0 % von STRASSMANN (1096).

Die Ausscheidungsmenge im Urin ist sowohl vom Tempo < VÖLTZ und Mitarb. (1177, 1184) > als auch von der Größe der Zufuhr abhängig < CASIER und DELAUNOIS (179); CHABANIER und IBARRA- LORING (184); PRINGSHEIM (945); SCHLICHTING (1007); SPECHTER (1075); THURM (1144); VÖLTZ und Mitarb. (1177, 1179, 1181, 1184) >; VOLLMERING (1191); WIDMARK (1224, 1227) >. Erst nach Aufnahme eines gewissen Ausmaßes an Alkohol und nach Erreichung eines Schwellenwertes im Blut erscheint Äthanol im Harn < BORNSTEIN und LOEWY (124); HAUFÉ (476); KIONKA (601); LIEBESNY und SCHREYER (706, 707); LUDWIG (729); SCHLICHTING (1007) und THURM (1144) >. Dieser Schwellenwert wurde von SEIFERT (1037) auf Grund von Selbstversuchen mit 0,2 bis 0,3 % angegeben. Für das Nichterscheinen des Alkohols im Harn zog der genannte Autor folgende Ursachen in Betracht: Im Tubulussystem werden die kleinen Alkoholmengen wieder mit dem Wasser zurückresorbiert, wenn das Diffusionsgefälle zwischen Tubulusinnerem und dem übrigen Nierengewebe noch zu groß ist, oder die in den Nierenarterien anströmenden kleinsten Alkoholmengen werden vom Nierengewebe selbst abgebaut, so daß zunächst zur Ausscheidung nichts mehr übrig bleibt.

Als letzte Möglichkeit wird erwähnt, daß der Niere infolge von Verteilungsunterschieden in den einzelnen Versorgungsgebieten erst von einer bestimmten Konzentration im übrigen Kreislauf ab genügend Alkohol zuströmt, so daß es zu einer Ansammlung im Urin kommt. WIDMARK (1332) hat die Tatsache, daß sich geringe Alkoholmengen dem Nachweis im Urin entziehen, durch die Verdünnung in der gefüllten Harnblase zu erklären versucht.

Mit der Erhöhung der Alkoholzufuhr steigt die Ausscheidung durch die Nieren nicht nur absolut, sondern auch relativ an. Dies kann sowohl auf einer Zunahme der Konzentration im Urin als auch auf einer Vermehrung der Harnmenge beruhen. Die Gesamtausscheidung durch die Nieren wird also von der Alkoholkonzentration im Körper und von der produzierten Urinmenge beeinflusst < CARPENTER und LEE (179); MILES (789); STRASSMAN (1096); VÖLTZ und BAUDREXEL (1178) > .

Meistens ist die bei steigender Alkoholzufuhr vermehrte Harnmenge auf die gleichzeitige Zunahme des aufgenommenen Flüssigkeitsvolumens zurückzuführen. Wird nur die Konzentration des Alkohols gesteigert, dann kann sogar die insgesamt ausgeschiedene Alkoholmenge sinken < HAUFE (476); KIONKA (601, 603); VÖLTZ und BAUDREXEL (1178) > , die relative Alkoholkonzentration im Urin wird dabei jedoch nicht vermindert < HAUFE (476) > . Nun übt allerdings Alkohol selbst einen diuretischen Effekt aus. Die harntreibende Wirkung wurde zuerst von DOGIEL (258) beobachtet, von FALCK (328), SIMANOWSKY (1052) aber bestritten. JANUSZ-KIEWICZ (553) stellte in Selbstversuchen nach Alkoholgenuß eine vermehrte Harnsekretion fest und bezog diese auf eine bessere Resorption des Wassers im Magen und eine sich daraus ergebende Hydrämie. DOGIEL wurde schließlich durch die Tierexperimente von MOSONYI und GÖMERI (103) sowie die Versuche bei Menschen von KIONKA (601), DEINHARDT (222) und HAUFE (476) bestätigt.

Schlüssige Beweise für die Alkoholdiurese erbrachten Parallelbestimmungen der Harnmenge nach Verabreichung von reinem und von alkoholhaltigem Wasser (MACCO, DE SANCTIS und SANTONI (137)) sowie Untersuchungen nach parenteralen Äthanolgaben (ANGELO (13), TREKNER (1150) und YŪGI OKUTŌ (1256)). Nach dem letztgenannten Autor tritt peroral nur bei gleichzeitig reichlicher Wasserzufuhr eine vermehrte Harnausscheidung auf. Bei großen Alkoholdosen übersteigt die Urinproduktion die aufgenommene Flüssigkeitsmenge (DEINHARDT (122)) und die Diurese kann sogar ein Vielfaches der Eingabe betragen (EGGLETON (186)). Der Verlauf der Diurese geht nur inkonstant der Höhe des Blutalkohols parallel.

Für das Zustandekommen und das Ausmaß der Alkoholdiurese scheint nach den Vorstellungen von EGGLETON (186) die Dauer und nicht so sehr die Geschwindigkeit des Anstieges oder die absolute Höhe des Blutalkohols maßgebend zu sein. Das individuelle Ansprechen der Harnflut auf Äthanol soll in der unterschiedlichen Alkoholresorption und in der großen Variabilität der Wasserdiurese überhaupt begründet sein.

Im Gegensatz zu MORI und LEHMANN (800) sowie NICHOLSON und TAYLOR (861), die eine direkte Beeinflussung der Ausscheidungskräfte der Nieren durch Äthanol annahmen, ist die Alkoholdiurese jedoch extrarenal bedingt. Als Ursachen wurden sowohl die kolloidentquellende Wirkung des Alkohols (WEBER und LEDERER (1216); KOCHMANN (622)) als auch eine Änderung der Wasserstoffionenkonzentration (DEINHARDT (122)) oder eine Elektrolytverschiebung durch Freiwerden von Kalium (RUMMEL und SCHMITZ (991)) erwogen. Da Pituitrin die Alkoholdiurese zu verzögern oder sogar völlig zu unterdrücken vermag (EGGLETON (186)), ist der Grund in einer Hemmung des antidiuretischen Hormons des Hypophysenhinterlappens zu suchen (VAN DYKE und AMES (176); KLEEMAN, RUBINI, LAMDIN und EPSTEIN (608); PEARCE und NEWMAN (122); ROSENBAUM und NELSON (1098); RUBINI, KLEEMAN und LAMDIN (990); STRAUSS (1098)).

Diese Auffassung wird bestätigt durch die Feststellung von EDKINS und MURRAY (281), daß Äthanol die pituitrinbedingte Unterdrückung der Urinausscheidung aufhebt.

Die Alkoholkonzentration im Harn bleibt durch Schwankungen der Diurese unbeeinflusst (CARPENTER und LEE (170); SPECHTER (1075); THURM (1144); VÖLTZ, BAUDREXEL und DIETRICH (1181); WIDMARK (1220)). Deshalb kann durch Erzeugung einer starken Harnflut die Ausscheidung von Äthanol mit dem Urin absolut erhöht werden, so daß es zu einer Verkürzung der Blutalkoholkurve kommt (HAUPE (476); KOOPMANN und KEMPSKI (626, 627); SCHWARZ (1025)). So können bis zu 15 % des eingeführten Alkohols durch die Nieren eliminiert werden (VÖLTZ und BAUDREXEL (1177)). Formelmäßig wurde von WIDMARK (1232) die Abhängigkeit der Alkoholausscheidung von der Diurese folgendermaßen ausgedrückt:

$$M u = c \cdot v \cdot x$$

wobei $M u$ die durch die Nieren eliminierte Alkoholmenge,
 c die Alkoholkonzentration im Gesamtblut,
 v die ausgeschiedene Harnmenge pro Zeiteinheit
und x den Verteilungskoeffizienten zwischen Harn
und Blut bedeutet.

Aus der weitgehenden Übereinstimmung der Alkoholkonzentrationen im Urin und Blut schlossen die meisten älteren Autoren (CHABANIER und IBARRA-LORING (184); GRÉHANT (421); NICLOUX (865); SCHLICHTING (1007); SCHWEISHEIMER (1027); SPECHTER (1075); THURM (1144); VOLLMERING (1191)) auf einen Diffusionsvorgang beim Übertritt des Alkohols in den Urin.

Später wurde jedoch, mit Ausnahme von MC NALLY und EMBREE (770) sowie FARRELL (329), beim Menschen die Relation zwischen Urin- und Blutalkohol immer höher gefunden und im allgemeinen zwischen 1,16 und 1,34 angegeben (CARLSON und Mitarbeiter (160); ELLERBROOK und VAN GAASBEEK (301); HAGGARD, GREENBERG, CAROLL und MILLER (443); IVERSEN (586); JETTER (561); MOZES und KATONAK (805); M. SCHMIDT (1014); SOUTHGATE und CARTER (1073, 1074); WIDMARK (1224, 1227) > . Größere Quotienten wurden von MILES (729) mit 1,4 bis 1,5, von BORNSTEIN und BUDELMANN (122) mit 1,5 bis 1,6 und von KIONKA und HAUPE (603) mit 1,25 bis 1,67 mitgeteilt. BAVIS (54) stellte sogar ein Verhältnis von 1 : 1,7 fest und SIEGMANN (1046) ermittelte zwischen Blut- und Urinalkohol einen mittleren Abstand von etwa 0,3 %. Aus den Angaben von 15 Autoren errechnete ELBEL (297) einen Mittelwert von 1,27.

Diese Differenz zwischen Blut- und Urinalkohol veranlaßte eine Reihe von Untersuchern (BORNSTEIN und BUDELMANN (122); CARLSON et al. (160); GETTLER, FREIREICH und SCHWARTZ (382); MILES (790) und SOUTHGATE (1013) > eine Konzentrierung des Alkohols in der Niere anzunehmen. Aber bereits NICLOUX und NOWICKA (854) hatten gezögert, einen um 25 % höheren Urinalkoholgehalt als Beweis für eine Konzentrierung aufzufassen. BORNSTEIN und BUDELMANN (122) hielten eine solche zwar noch für möglich, zweifelten aber aus theoretischen Gründen an einer aktiven Alkoholsekretion durch die Nieren, besonders da sie bei Durchströmungsversuchen an Froschnieren keine Konzentration beobachteten und im Starling'schen Herz- Lungen- Nierenpräparat zwischen Serum- und Urinalkohol ein Verhältnis von 1 : 1,29 fanden, welches sich bei Berücksichtigung eines nicht alkohollösenden Eiweißanteiles im Serum von 10 % noch weiter verringerte.

Der höhere Alkoholgehalt des Urins ist offensichtlich durch physikalisch- chemische Unterschiede zwischen Harn und Blut bedingt. Hierbei ist der verschiedene Anteil an "aktivem Wasser" ausschlaggebend. Dies wurde im Prinzip bereits von NICLOUX erkannt und auch MILES hat bei Parallelbestimmungen die Ähnlichkeit des Alkoholgehaltes des Plasmas mit den Urinwerten festgestellt. In guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen WIDMARK's (1230), der in der Regel im Harn um 15 bis 20 % höhere Konzentrationen als im Blut sah, ermittelten HAGGARD und GREENBERG (435) bei Körpertemperatur einen Löslichkeitskoeffizienten von 1 : 1,144 zwischen Blut und Urin und ein Verhältnis von 1 : 1,137 zwischen den Alkoholwerten des Herzblutes und des Nierenbeckenurins. Nach Versuchen von HARGER, RANEY, BRIDWELL und KITCHEL (472) ist die relative Löslichkeit, unabhängig von der Temperatur im Harn, um 14 bis 16 % größer als im Blut und im Wasser um etwa 9 % besser als im Urin. Allein der Vergleich mit den Blut- Urin- Quotienten würde keinen Raum mehr für eine weitere Konzentrationsarbeit der Nieren übrig lassen. SEIFERT (1032) betrachtet die Feststellung, daß der Blut- Urin- Quotient auch nach dem Tode noch längere Zeit konstant bleibt, als gewissen indirekten Beweis für einen Diffusionsvorgang. Eine Anreicherung von Alkohol durch die Nieren verbietet sich auch wegen der geringen Molekulargröße des Alkohols und der starken Affinität des Äthanolis zu Wasser (NICLOUX und NOVICK (880)). Der Gedanke, daß lipoidlösliche Substanzen durch Diffusion in den Harn gelangen, ist zuerst von OVERTON (905) formuliert worden. Seit den mehrfach bestätigten Arbeiten WIDMARK's (1232) ist an der Ausscheidung des Alkohols in den Nieren durch Diffusion nicht mehr zu zweifeln (CHABANIER und IBARRA-LÖRING (180); SEPPÄ und HANEBORG (456, 1041)).

WIDMARK stellte fest, daß Sammelurin mehr Alkohol als das Blut enthält und eine bessere Übereinstimmung zu erzielen war, wenn die Harnproben in kurzen Intervallen entnommen würden. Vergleich er im Tierversuch nach Freilegung der Harnleiter den ausfließenden Harn mit gleichzeitigen Blutproben, so ergab sich ein ziemlich konstantes Verhältnis, wobei die Urinwerte immer etwas höher als im Blut waren. Der Alkoholgehalt des Sammelurins entspricht einem Mittelwert aus allen Blutalkoholkonzentrationen während der Zeit der Harnproduktion.

Bei häufiger Blasenentleerung steigen die Urinwerte rascher an, fallen aber auch schneller wieder ab als bei seltener Miktion oder nur unvollständiger Entleerung (MILES (188)), während die zeitliche Verschiebung bei einer Vergrößerung der Miktionsabstände einen stärkeren Ausdruck findet.

Mit Rücksicht auf die Verzögerung durch den Diffusionsvorgang und eine zeitliche Verschiebung durch das Passieren des Nierenbeckens und des Harnleiters hinken die Ureterenharn-Konzentrationen den Blutwerten nach. Da noch in der stets etwas gefüllten Blase ein Verdünnungseffekt auftritt, liegen die Urinwerte in der Resorptionsphase unter denen des Plasmas. Nach Überschreitung des Maximums der Blutalkoholkurve werden die Konzentrationen im Harn höher als im Blut. Die Überschneidung der Urin- Blut- Alkoholkurve findet nach ENZER, SIMONSON und BALLARD (194) sowie HAGGARD und GREENBERG (195) zwischen der 1. und 2. Stunde nach der Alkoholaufnahme statt. Unter bestimmten Bedingungen, wie bei langsamem Trinken oder bei verlängerter Resorptionsphase, kann allerdings die Urinalkoholkurve schon vor Erreichung des Plasmahöchstwertes die Blutkurve übersteigen (LAVES (193)).

Nach Eintritt des Verteilungsgleichgewichtes gehen die Blut- und Urinwerte parallel, sind aber infolge der verschiedenen Alkohollöslichkeit stets höher als im Blut

(BAVIS (59); EGGLETON (286); ELBEL (244); IVERSEN (526); JUNGMICHEL (573); KOOPMAN und KEMPSKI (626, 627); KUGLER (640); LANDE (647); DERVILÉE und GODEAU (647, 648); LINCK (715); MILES (789, 790); B. MUELLER (807); PALMIERI (907); PONSOLD (937); SIEGMANN (1046); SOUTHGATE und CARTER (1073, 1074); WEINIG und SCHWERD (1212); WIDMARK (1232)).

SEIFERT (1037) führt als Gründe gegen eine Konzentrationsarbeit der Nieren an, daß die Blase für Alkohol permeabel sei. Die Durchlässigkeit könnte bei der Diffusibilität des Alkohols ohne weiteres angenommen werden. Während jedoch die Befunde von KUGLER (640), MILES (789, 790), WEINIG und SCHWERD (1212) und WIDMARK (1232), wonach sich der Harnalkoholgehalt umso mehr erhöht, je länger die Blase nicht entleert würde, gegen eine stärkere Permeabilität sprechen, haben Tierversuche ganz eindeutige positive Ergebnisse gezeitigt. GAEBELIN (372), MORRO und GAEBELIN (802), VÖLTZ und Mitarbeiter (1179, 1180) führten in die Blase von Hunden Alkohol in verschiedener Konzentration und Quantität ein und beobachteten spätestens innerhalb von 6 Stunden eine Resorption von 94 %. Im Sammelurin war die Menge des insgesamt ausgeschiedenen Alkohols ebenfalls geringer als die Summe aus den fraktioniert gewonnenen Harnproben. Der Alkohol konnte auch in den Organen der Tiere ermittelt werden. Zu ähnlichen Resultaten kamen LANDE, DERVILÉE und GODEAU (644) bei Kaninchen.

Der umgekehrte Vorgang, nämlich der Übergang von Alkohol aus dem Körper in die Harnblase nach Unterbindung der Ureteren, wurde von NICLOUX und NOWICKA (884) und später von MORITZ und JETTER (801) nachgewiesen.

Im Gegensatz zu den Tierversuchen fanden HAGGARD, CARROL und MILLER (443) bei Überprüfung der Versuche von VÖLTZ und BAUDREXEL am Menschen eine völlige Übereinstimmung zwischen Sammelurin und fraktionierten Harnproben. Gegen eine Rückresorption sprechen sowohl die Leichenbefunde von SJÖVALL (1003) als auch die Mitteilung von JUNGMICHEL (574), wonach ein Mann, der 12 Stunden nach Konsum- Ende verstorben war, bei einem Nüchternblutwert von 0,04 ‰ im alkalischen Harn noch einen Alkoholgehalt von 2,25 ‰ aufwies.

WEINIG und SCHWERD (1217) und ihre Schüler H. AMMON (17), HERING (501), SÖLLNER (1071) und S. AMMON (18) haben schließlich überzeugend dargelegt, daß die normale menschliche Harnblasenwand unter physiologischen Verhältnissen, wenn überhaupt, so nur in einem derart geringen Ausmaß für Alkohol durchlässig ist, daß praktisch von einer Impermeabilität gesprochen werden muß und die Rückresorption für das Verhältnis der Alkoholkonzentrationen im Urin und Blut keine Rolle spielt.

Ausscheidung des Alkohols durch die Atemluft.

Die ersten quantitativen Bestimmungen über die Ausscheidung des Alkohols durch die Atemluft stammen von SUBBOTIN (1113). A.SCHMIDT (1111) stellte bei Kaninchen nur Spuren fest. Dasselbe Resultat erzielte später CUSHNY (1112) bei einer Katze, allerdings nach sehr geringer Zufuhr. CARPENTER und LEE (1113) fanden in Ruhe eine Elimination von 0,4 bis 0,7% mit einem Anstieg auf 0,9 bis 1,6 % im Arbeitsversuch. BODLÄNDER (1114) ermittelte im Selbstversuch 1,6 % und bei Hunden 2,0 %. Die Werte von ATWATER und BENEDICT (1115) lagen ebenfalls bei 2,0 %. CASIER und DELAUNOIS (1116) beobachteten bei Meerschweinchen eine Ausscheidung von 1,75 bis 2,87 % und HAGGARD und GREENBERG (1117) sahen innerhalb von acht Stunden eine Abatmung von 3,94 % der Zufuhr, nahmen aber eine maximale Ausscheidung von 7 % an. Aus den Angaben von BURBRIDGE und HINE (1118) über Versuche an Ratten mit radioaktiv markiertem Alkohol läßt sich eine Zahl von 4 % errechnen. TERROINE und BONNET (1119) bestimmten bei Kaninchen und Tauben 5 %, wie schon STRASSMANN (1120) bei drei Versuchspersonen eine Ausscheidung von 5 bis 6 % nachgewiesen hatte. Der höchste Prozentsatz wurde von SMITH und STEWART (1121) sowie von THÜRAUF (1122) mit 8 % mitgeteilt. Es ist heute als gesichert anzusehen, daß bis zu 7 % des einverleibten Alkohols durch die Atemluft ausgeschieden werden und daß bei extensiver Hyperventilation sogar Werte bis zu 10 % erreicht werden können (BOGEN (1123); SEIFERT und GÜNTHER (1124, 1125)).

Die Ausscheidung ist abhängig vom Minutenvolumen, das durch die Atemgröße und - Frequenz bestimmt wird. Durch die autodynamische Wirkung des Äthanols auf die Respiration BARACH (1126) wird im Rahmen der allgemeinen Enthemmungserregung (BINZ (1127)) die Atemgröße, nicht aber die Frequenz, gesteigert (GORDONOFF (1128)).

Theoretisch besteht dadurch eine relative Abhängigkeit der Gesamtelimination von der Zufuhrgröße. Wegen der Geringfügigkeit dieses Einflusses kommt ihm praktisch aber keine Bedeutung zu. Mit der Vermehrung des Atemvolumens steigt proportional die Menge des absolut und relativ ausgeschiedenen Alkoholanteils an. Jeder mit Hyperventilation einhergehende Vorgang oder Zustand führt demnach zu einer Erhöhung der Alkoholausscheidung durch die Lungen.

Eine Vergrößerung des Atemvolumens kann durch verschiedene Ursachen entstehen.

Daß bei Muskularbeit durch eine Steigerung der Atemtätigkeit eine vermehrte Alkoholausscheidung erfolgt, war schon STRASSMANN (1036) bekannt; er wurde von CARPENTER und Mitarbeitern (143, 179, 172), DELL' AQUA (226), HAGGARD und GREENBERG (435), LILJESTRAND und LINDE (709), NYMAN und PALMLÖV (832) sowie VÖLTZ und BAUDREXEL (1178) bestätigt. HECKSTEDEN und FEHLER (491) weisen aber darauf hin, daß zur Erzielung eines signifikanten Effektes Grad und Dauer der Arbeit erheblich sein müssen.

Besonders stark muß sich eine Muskelaktivität bei vermindertem Luftdruck auf die Ventilationsgröße auswirken. Unter diesem Gesichtspunkt werden die Ergebnisse von F.V. FISCHER (235) in 4000 m Höhe verständlich. Erhöhte Alkoholelimination durch die beschleunigte Atmung bei Luftverdünnung wurde bereits 1896 von BENEDICENTI (69) nachgewiesen. Ein rascheres Verschwinden des Alkohols aus dem Blut in der Höhenluft beobachteten AGGAZOTTI (9), BORNSTEIN und LOEWY (125) und MOSSO und GALEOTTI (804); aber nur BIEHLER (88) sowie VACCA und BOERI (1157) führten ihre gleichsinnigen Befunde allein auf die Wirkung der Hyperventilation zurück. Unter niedrigem Luftdruck erhöht sich die Äthanolausscheidung nicht allein durch die gesteigerte Frequenz und Tiefe der Atmung infolge des verminderten Sauerstoffpartialdruckes, sondern es vermehrt sich unter diesen Bedingungen auch die Konzentration in der Atemluft, weil die Löslichkeit von Alkohol im Plasma sinkt.

BOERI und VACCA (404) konnten bei einem Luftdruck von 450 mm Hg einen exponentiellen Verlauf der Blutalkoholkurve feststellen. Dies entspricht vollkommen den theoretischen Erwartungen, da die Äthanolausscheidung durch die Lungen der jeweiligen Blutalkoholkonzentration proportional ist.

Einatmung von CO_2 verursachte im Tierexperiment ein rapides Absinken des Blutalkoholgehaltes. Von HUNTER und MUDD (541) wurde dies als Folge der verstärkten Atmung angesehen. HAGGARD und GREENBERG (440) erzwangen durch CO_2 - Zufuhr ebenfalls eine maximale Hyperventilation und registrierten in den ersten zwei Stunden eine Abatmung von mehr als 10 % des einverleibten Alkohols. Ähnliche Effekte erzielten ROBINSON und SELESNIK (978), DONATELLI (260), RIITSALU (975) sowie NEWMAN und CARD (838) durch Inhalation eines Sauerstoff- Kohlensäuregemisches.

Eine Verdoppelung der Alkoholausscheidung durch die Expirationsluft fanden VOLTZ und BAUDREXEL (1177, 1179) im Tierversuch bei Temperatursteigerung von 13° auf 26° Celsius. Auch PALMIERI (907) sowie CASIER und DELAUNOIS (179) erhielten bei Hyperthermie gleichsinnige Resultate.

Schließlich müssen bei der bedeutenden Rolle, welche die Ausscheidung des Alkohols durch die Atemluft spielt, auch pharmakologische Einflüsse auf die Respiration eine Beschleunigung der Elimination bedingen. So wird die einheitlich beobachtete Depression der Blutalkoholkurve nach Gaben von aromatischen Dinitroverbindungen - ,mit Ausnahme von ROISOVSKAIA (987), HARGER und HULPIEU (467, 468) sowie GORECZKY (404), - von allen anderen Autoren durch eine Ausscheidungserhöhung infolge von Hyperventilation erklärt (CASIER und DELAUNOIS (179); LE BRETON (673); Mc FARLAND und BARACH (768); NEWMAN und Mitarb. (842, 843, 863); THÜRAUF (1140) und WIDMARK (1238)). Die Wirkung von Dinitrokresol bleibt aus, wenn eine Polypnoe verhindert wird (CASIER und DELAUNOIS (179)).

Der umgekehrte Vorgang, nämlich eine Herabsetzung der Alkoholausscheidung durch verminderte Ventilation, ist im Schlaf <SAAR und PAULUS (981)>, bei traumatischer Bewußtlosigkeit <SIEGMUND (1047)> oder unter der Wirkung von narкотischen Mitteln <ELBEL (297)> und bei ganz allgemein erniedrigtem Stoffwechsel <SEIFERT (1037)> möglich.

Die Abgabe des Alkohols aus dem Blut in die Atemluft erfolgt durch einen einfachen physikalischen Diffusionsprozeß <CUSHNY (212); LILJESTRAND und LINDE (709)>. Infolge seiner größeren Wasserlöslichkeit und seiner chemischen Affinität zu Wasser wird der Äthylalkohol im Vergleich zu anderen flüchtigen Substanzen weniger gut ausgeschieden <CUSHNY (212)>. Außerdem dürfte auch noch eine lockere Bindung an Plasmaeiweißkörper dem Übergang in die Luft einen gewissen Widerstand entgegensetzen <SEIFERT (1037)>.

Den entscheidenden Faktor beim Diffusionsvorgang bildet der Partialdruck des Alkohols im Blut, der sich mit demjenigen der Alveolarluft auf ein Gleichgewicht einstellt. Mit zunehmendem Blutalkoholgehalt steigt auch der Partialdruck an. Damit geht die Ausscheidung mit der Atemluft der jeweiligen Blutalkoholkonzentration parallel <HAGGARD, GREENBERG, MILLER und CARROL (445); LILJESTRAND und LINDE (709); SEIFERT (1037)> und bei höheren Blutwerten wird absolut mehr Äthanol abgeatmet als bei niederen, während die relativen Mengen gleich bleiben. Der Partialdruck ist außerdem abhängig von der Temperatur. Fieber muß demnach zu einer Erhöhung der Ausscheidung führen.

Bei Temperaturen zwischen 31 und 35°, wie sie in der ausgeatmeten Luft gemessen wurden <HARGER, FORNEY und BARNES (464); LILJESTRAND und SAHLESTEDT (710); PERVITZSCHKY (924); SEELEY (1031); WINSLOW, HERRINGTON und NELBACH (1248)> ermittelten LILJESTRAND und LINDE bei in-vitro-Versuchen einen Verteilungskoeffizienten von 1 : 2000.

Nach HARGER, RANEY, BRIDWELL und KITCHEL (⁴⁷²) entspricht der Alkoholgehalt von 1 ccm Blut etwa 2,2 Liter Luft. DOBSON (²⁵⁷), FOOTE und SCHOLES (³⁴⁶), THOMAS (¹¹⁸⁸) und WREWSKY (¹²⁵⁴) kamen zu ähnlichen Resultaten, während HAGGARD, GREENBERG, MILLER und CARROLL ein Verhältnis von 1 : 1670 ccm fanden. In vivo bestimmten HAGGARD und Mitarbeiter (^{435, 445}) zuerst eine Relation von 1 : 1150 und später von 1 : 1300. Auf 1 : 1700 schätzte BOGEN (⁴¹⁰) den Verteilungskoeffizienten, da er in 2000 ccm Luft etwas mehr Alkohol als in 1 ccm Harn nachgewiesen hatte. Werte von 1 : 2000 hatten sowohl FABRE und LE HEUZEY (³²⁵), als auch JETTER, MOORE und FORRESTER (⁵⁴³) sowie LILJESTRAND und LINDE (⁷⁰³). Bei HARGER, FORNEY und BARNES (⁴⁶⁴) lag der Quotient sowohl für Alveolar- als auch für "Wechsel Luft" um 1 : 2100 und Seifert und GÜNTHER stellten sogar eine Verhältniszahl von 1 : 2728 fest. Die Verschiedenheit der ermittelten Koeffizienten ist nicht allein in methodischen Ursachen zu suchen, sondern auch durch eine Reihe anderer Faktoren, wie Schnelligkeit der Atmung, Tiefe der Expiration und Widerstand des Meßapparates bedingt.

Zwischen dem Alkoholgehalt der Expirations- und der Alveolarluft besteht kaum ein Unterschied (LILJESTRAND und LINDE (⁷⁰³)). Auch SEIFERT und GÜNTHER (¹⁰³⁸) sahen eine gute Übereinstimmung, hielten aber ihre Ergebnisse für irreführend, da vielleicht das Gleichgewicht nur durch die Stagnation der Luft im toten Raum infolge des Widerstandes im Untersuchungsgerät erzwungen wurde, oder ihre Methode zu grob war, um feinere Differenzen zu erfassen.

Während LILJESTRAND und LINDE, HARGER und HAGGARD eine Konstanz des Alkoholverteilungsverhältnisses im gesamten Bereich der Blutalkoholkurve annahmen, haben Untersuchungen von BOGEN (^{403, 410}), WIDMARK (¹²³²) und vor allem aber von SEIFERT und GÜNTHER (¹⁰³⁸) ergeben, daß eine strenge Proportionalität zwischen Blut- und Atemluftalkohol nur oberhalb eines Blutgehaltes von 0,4 bis 0,6 % besteht.

Als Ursache für diese " augmentation limit " erwogen die genannten Forscher Adsorptivkräfte des Blutes für Äthanol, die bei dem Grenzwert ebenso wie der endogene Abbau ihren Höhepunkt erreichen, so daß ihre Konkurrenz zu den Diffusionskräften in Fortfall kommt.

SEIFERT und GÜNTHER (1938) führten den Begriff der Alkoholclearance der Lungen ein und errechneten bei Zugrundelegung ihres Verteilungskoeffizienten von 1 : 2738 und eines Minutenvolumens von 10 Liter Luft einen Wert von 3,65 ccm Blut, welche innerhalb einer Minute durch Abatmung von ihrem Alkoholgehalt befreit werden.

Der Alkohol im Gesamtkörper
und der Faktor r von WIDMARK.

Schon GRÉHANT hat versucht, grob empirisch eine direkte Beziehung zwischen Alkoholaufnahme und Blutkonzentration herzustellen und berichtet, daß der Konsum von 1 ccm pro kg Körpergewicht nach 2 Stunden einen Alkoholgehalt von etwa 0,1 %, von 2 ccm einen solchen von 0,2 % erzeugt (422).

Auch das von BALTHAZARD und LAMBERT (40) mitgeteilte Schema wonach die Zufuhr (A) immer größer ist als das Produkt aus der Blutkonzentration (c zur Zeit t) und dem Gewicht (p) ist mit breiten Schwankungen zutreffend und besonders in der postresorptiven Phase anwendbar. Die Methode läßt sich etwa in der Formel ausdrücken:

$$A > c_t \cdot p$$

Später haben MILES (789) und SIMONIN (1058) empfohlen, dem Blutwert und der Konzentration des Getränkes entsprechend Korrekturfaktoren anzuwenden.

Ausgehend von der Beobachtung, daß im Gesamtorganismus die Alkohollöslichkeit geringer ist als im Blut, wollte WIDMARK (¹²¹₁₂₃₂) einen Körper von einheitlicher Stofflichkeit schaffen, dessen Lösungsvermögen gleich dem des Blutes ist. Er reduzierte deshalb das Körpergewicht mit dem Faktor r, den er indirekt berechnete. Dieser Faktor r charakterisiert die Verteilung des Alkohols im Organismus durch den Quotienten

$$\frac{\text{Körperalkohol}}{\text{Blutalkohol}} .$$

Da sich die zu einer bestimmten Zeit im Körper vorhandene Gesamtalkoholmenge (a) aus dem Produkt von Blutkonzentration (c) und Körpergewicht (p) errechnet, besteht nach Anwendung des Korrekturfaktors folgendes Verhältnis:

$$a = c \cdot p \cdot r$$

Unter der Voraussetzung einer konzentrationsunabhängigen Umsatzgeschwindigkeit ermittelte WIDMARK (1232) aus dem postresorptiven Teil der Blutalkoholkurve, welche in dieser Phase den graphischen Ausdruck der Verbrennung darstellt, durch Extrapolation die Konzentration c_0 .

Dieser theoretische Konzentrationswert würde bei gleichzeitigem Eintritt von Resorption und Verteilung im Augenblick der Aufnahme entstehen und kann durch den Schnittpunkt des linearen Kurventeils mit der Ordinate dargestellt werden.

Aus Belastungsversuchen, bei denen die Zufuhrgröße und das Gewicht bekannt sind, läßt sich dann der Faktor r nach der folgenden Gleichung berechnen

$$r = \frac{A}{c_0 \cdot p}$$

Da das Alkohollösungsvermögen im Blut größer ist als im Körper, muß der zahlenmäßige Wert von r immer kleiner als 1 sein. Aus dem Vergleich der Wassergehalte von Blut (80 % nach LEHNARTZ (686), 83 % nach LUNDSGAARD (737)) und Gesamtkörper (nach EDELMANN (178) beim Mann 61,1 %, bei der Frau 51,2 %) läßt sich auf Grund der Tatsache, daß die Alkoholkonzentration in den Geweben von deren Wassergehalt abhängt, ein r -Wert zwischen 0,65 und 0,77 vermuten.

In der Tabelle sind die r - Werte nach den Angaben der verschiedenen Autoren zusammengestellt.

TABELLE 2

Die Faktoren r und β von WIDMARK
nach dem Untersuchungsmaterial verschiedener Autoren.

Autor	Jahr	MÄNNER		Zahl der Vers.per- sonen	FRAUEN	
		r	β		r	β
ABRAMSON u. LINDE (6)	1930	0,82	0,0020	4		
ALHA (14)	1951	0,72	0,0022	42		
BERNHARD u. GOLDBERG (77)	1935	0,60	0,0026	6		
BJERVER u. GOLDBERG (97)	1948	0,75	0,0023	19		
DOTZAUER, JOHANNSMIEIER u. REDETZKI (266)	1953	0,86	0,0027	23		
ELBEL (297)	1956	0,71	0,0024	16	0,89	0,0022
GRAF u. FLAKE (408)	1932	0,73	0,0029	1		
GOLDBERG (393)	1943	0,71	0,0024	39		
JOKIPII (566)	1951	0,72	0,0020	19	0,66	0,0022
JUNGMICHEL (572)	1933	0,76	0,0020	14	0,67	0,0020
KRIEBS (632)	1934	0,79	0,0018	4	0,64	0,0025
LAVES (659)	1948	0,63	0,0052		0,63	0,0020
LILJESTRAND u. LINDE (709)	1930	0,62	0,0020	3		
LINDE (711)	1932	0,59	0,0030	2		
LÜTH (730)	1939	0,84	0,0017	40		
MAYER (764)	1936	0,77	0,0023	1		
NEWMAN u. LEHMAN (846)	1937	0,71	0,0024			
NYMAN u. PALMLÖV (892)	1934		0,0023	7		
ÖSTERLIND, AHLEN u. WOLF (898)	1944	0,70	0,0020	10	0,64	0,0023
SCHMIDT, M. (1014)	1937	0,82	0,0027	28		
STUHLFAUTH, ENGLHARDT- GÖLKE u. SCHAFFRY (1104)	1955	0,62	0,0028	10	0,57	0,0028
VASELIU, POPOVICI u. ROZARIU (1165)	1939	0,71	0,0037	18		
WIDMARK (1232)	1932	0,68	0,0025	20	0,55	0,0026
The Finnish Blood Alcohol Committee		0,71	0,0025	20		

Stellt die Konstante r einen reinen Verteilungsfaktor dar, so muß entsprechend zur Abhängigkeit vom Gewebswasser auch eine umgekehrte Proportionalität zum Fettanteil des Körpers bestehen. Tatsächlich fand WIDMARK (1232) seinen kleinsten r -Wert bei einer adipösen weiblichen Person und auch SCHMIDT (1014) und ELBEL (297) erhoben ihre niedrigsten Befunde bei Männern mit starkem Fettansatz. In gleicher Richtung sprachen die Beobachtungen von SOUTHGATE und CARTER (1074) sowie die Feststellungen von ANTON (25) bei Mäusen. Von EGGLETON (285) wurde bei Katzen eine Sinken von r bei zunehmendem Fettansatz gesehen. Keine Unterschiede ergaben die Untersuchungen von MANSFELD und FEJES (747). Frauen, die gegenüber Männern immer mehr Körperfett besitzen, weisen auch bei gleichem Gewicht einen niedrigeren r -Wert auf.

Offenbar wird die nur bei Frauen signifikante, negative Korrelation zwischen r und dem Körpergewicht lediglich durch den Fettgehalt vorgetäuscht (NEYMARK (856)). Nachdem r mit steigender Korpulenz abnimmt, ist ein Zusammenhang mit der Konstitution unverkennbar. ALHA (14) hat deshalb die r -Werte mit dem Verhältnis von Körpergröße zu Körpergewicht verglichen und eine gute Proportionalität gefunden.

Während WIDMARK (1232) zwar Variationen des Faktors r von Individuum zu Individuum im Verhältnis zur Menge des Fettgewebes und zur Stärke des Knochensystems annahm, glaubte er, daß die Konstante r bei ein und derselben Person annähernd gleich sei, solange das Körpergewicht unverändert bleibt. Dies traf indes schon bei seinen eigenen Untersuchungen nicht zu und alle späteren Überprüfer kamen zu dem gleichen Resultat ((SCHÖNHEYDER und Mitarbeiter (1019), SEIFERT und Mitarbeiter (58, 1035)). Die Unterschiede sind wohl durch die schwankenden und nicht genauer bestimmbar Resorptionsverluste zu erklären.

Jedenfalls stimmten bei den i.v.- Versuchen von STUHLFAUTH, ENGELHARDT- GÖLKE und SCHAFFRY (1194) die Zahlen für r weitgehend überein. Konstante Werte erzielten ebenfalls LE BRETON (672) und EGGLETON (287) in Tierversuchen.

In welch großem Ausmaß der Nüchternheitsfaktor bei der Bestimmung von r Bedeutung hat, geht aus den außerordentlich starken Streuungen der Werte bei Kaninchen hervor, bei denen eine strikte Nüchternheit nicht zu erreichen ist
(LE BRETON (672); MEYER (728)) .

JUNGMICHEL (572) führte zwar den geringeren Berausungsgrad bei Alkoholgenuß nach einer Mahlzeit vorwiegend auf das Verschwinden des Äthanols in der Nahrung zurück, hielt aber trotzdem nach einer Nahrungsbelastung den Faktor r für erhöht. Nun kann nach Nahrungszufuhr grundsätzlich über eine Veränderung des Wasserverteilungsgleichgewichtes eine Steigerung von r auf zwei verschiedenen Wegen zustande kommen und zwar sowohl nach Zunahme des verschiebbaren Wassers im Gewebe, als auch durch Abnahme desselben im Blut. Dies beweisen Versuche von SEIFERT, SCHNEIDER und BAUM (59, 1035, 1037) .

Entgegen der Annahme von WIDMARK (1232), daß die Konstante r unabhängig von der eingenommenen Alkoholmenge und ihrer Konzentration sei, stellten NEWMAN und LEHMAN (846) sowie GOLDBERG (395) ein Sinken bei steigender Zufuhr fest; nicht so eindeutige Ergebnisse hatte SIEVERS (1050). CARPENTER (164) konnte außerdem zeigen, daß r erst von einer bestimmten Alkoholmenge ab seine Konstanz erreicht. SEIFERT (1037) vertritt sogar die Ansicht, daß fest Größen nur innerhalb einer bestimmten Alkoholdosierung gewährleistet seien und wahrscheinlich auch bei extrem hohen Alkoholgaben Veränderungen auftreten. Zusätzlich sollen dabei individuelle Faktoren und Alkoholgewöhnung eine Rolle spielen.

Die von GOLDBERG (395) mitgeteilte Abhängigkeit von r von der Art des Getränkes ist zweifellos durch Resorptionsverluste zu erklären, worauf r -Werte von über 1 eindeutig hinweisen.

Zwischen r und dem Wert für β dürfte der Definition entsprechend keine Wechselbeziehung bestehen. Die physiologische Unabhängigkeit der beiden Faktoren wurde rechnerisch auch von NEYMARK (356) nachgewiesen. Es konnten aber von JOKIPII (566), H.H. MEYER (778), LAVES (659) und SCHMIDT (1019) verschiedene Anhaltspunkte für eine gegenseitige Beeinflussung gewonnen werden. Da r aus dem linearen Kurvenanteil über C_0 ermittelt wird, die Verbrennungsgeschwindigkeit aber nicht ganz unabhängig von der bestehenden Alkoholkonzentration im Körper ist, ergibt sich eine negative Korrelation zu β . Der Faktor r wird umso niedriger, je höher β ansteigt und umgekehrt.

Wie aus Beobachtungen WIDMARK's (1232) und von ihm angeregten Versuchen hervorgeht, scheint Fieber den numerischen Wert der Konstante r zu erhöhen. Als Ursache wurde eine Zunahme der Alkohollöslichkeit in den Geweben bei steigender Temperatur und eine vermehrte Gewebsdurchblutung vermutet. Der maßgebliche Faktor ist aber wahrscheinlich in Resorptionsstörungen zu suchen. Bei äußerer Erwärmung und Temperaturerhöhung durch Dinitrophenol fanden hingegen CASIER und DELAUNOIS (179) keine Änderung von r .

Für die praktische Anwendung des Faktors r erscheinen mehrere Korrekturen erforderlich, nämlich nach der Größe der Zufuhr, der Verbrennungsgeschwindigkeit sowie nach dem Geschlecht, der Konstitution und dem Gewicht. Nahrungsaufnahme oder langsames Trinken stellen weitere Fehlerquellen bei der Beurteilung dar. Da auch im Experiment die Schwankungen von r von 0,50 bis 0,95 reichen, hat ELBEL (217) vorgeschlagen, für die Praxis bei Männern einen Wert von 0,60, bei Frauen von 0,50 den Berechnungen zu Grunde zu legen. In Skandinavien beschränkt man sich im allgemeinen darauf, mit einem r -Wert von 0,50 zu arbeiten.

Die Größe des Alkoholumsatzes und seine Abhängigkeit von
der Zufuhrgröße und Konzentration;
der Faktor β von WIDMARK.

Das Gesetz, dem die Elimination des Alkohols gehorcht, wurde von ARRHENIUS (a. 1232) als die "Reaktion der nullten Ordnung" bezeichnet. Es besagt, daß die Umsatzgeschwindigkeit des Äthanols von seiner Konzentration unabhängig ist. Das würde bedeuten, daß die Blutalkoholkurve rektilinear verläuft. Tatsächlich fanden MELLANBY (773) und WIDMARK (¹²³²₁₂₃₅) als erste in ihren Versuchen nach Abschluß der Resorption und Eintritt des Verteilungsgleichgewichtes einen annähernd geradlinigen Abfall der Blutkonzentrationen. WIDMARK (¹²³⁰₁₂₃₂) und später BERNHARD und GOLDBERG (77) stellten fest, daß bei Interpolierung der experimentell bestimmten Konzentrationspunkte in die Gleichung für eine lineare oder exponentielle Kurve die mittlere Abweichung von einem Exponentialverlauf groß, von einer Geraden aber sehr gering ist. Entsprechende Kurven beim Menschen nach intravenöser Zufuhr beobachteten FLEMING (343, 345), GABBE (377), MEHRTENS und NEWMAN (77) sowie NEWMAN und CUTTING (), nach oralen Alkoholgaben BERNHARD und GOLDBERG (804), BRONSTEIN und LOEWY (124), FLEMING und STOTZ (345), GRAF und FLAKE (405), JUNGMICHEL (577), KIONKA (602), KRIEBS (632) sowie NEWMAN und CUTTING (840). Im Tierversuch erhielten einen geradlinigen Konzentrationsabfall bei Hunden NEWMAN und CUTTING (⁸⁴¹₈₄₂) sowie TURNER (1153); desgleichen bei Kaninchen GOLDBERG und STÖRTEBECKER (346) sowie KEESER und OELKERS (596), bei Mäusen NICLOUX (876) und LE BRETON (172), die ebenso bei Ratten in gleicher Weise wie PRINGSHEIM (405) die Tiere nach verschiedenen Zeiten tötete und im Gesamtkörper den unverbrannten Alkohol ermittelte. In Bestätigung des letztgenannten Forschers folgte auch bei LEVY (201) nach intravenöser Zufuhr die Blutkonzentration bei Ratten bereits nach 15 Minuten einer geraden Linie.

Schon in den Arbeiten von GRÉHANT (⁴¹⁴/₄₂₂) fällt ein leicht asymptotischer Verlauf der Blutalkoholkurve auf und VÖLTZ und DIETRICH (¹¹⁸²/₁₁₈₃) bemerkten eine Abnahme der Verbrennung, je länger sie ihre Untersuchungen ausdehnten und je tiefer dabei die Blutalkoholwerte wurden. Auch WIDMARK (¹²³¹/₁₂₃₂) sah in den niedrigen Konzentrationsbereichen exponentielle Kurven und erkannte bereits, daß auch beim Menschen das Gesetz von ARRHENIUS erst oberhalb einer bestimmten Minimumkonzentration seine Gültigkeit besitzt. Unterhalb des sehr niedrig gelegenen Grenzwertes verläuft die Blutalkoholkurve nicht mehr linear. Eine Kurve anstatt einer geraden Linie resultierte auch in den Untersuchungen von EGGLETON (²⁸⁴) und EWING (³⁷⁷). Zwar erzielten MARSHALL und FRITZ (⁷⁵²) nach intravenöser Zufuhr bei Hunden keine linearen Kurven, bewiesen aber, daß sich der exponentielle Abbau infolge einer echten Änderung der Verbrennungsgeschwindigkeit erst unter einem Blutalkoholwert von 0,1 ‰ einstellt. Nachdem HAGGARD und GREENBERG (⁴¹⁴/₄₃₅) auf Grund ihrer Versuchsergebnisse mit ausgeprägten Exponentialkurven nach intravenöser Alkoholgabe behaupteten, daß die Verbrennungsgeschwindigkeit proportional dem jeweiligen Alkoholgehalt im Organismus sei, prüften NEYMARK und WIDMARK (⁸⁵⁸) nochmals die kinetischen Gesetze nach und konnten ihre früheren Forschungen bestätigen. Bereits in den Arbeiten von HAGGARD und GREENBERG (⁴³⁵) fällt jedoch auf, daß die Kurven nach unterschiedlicher Alkoholdosierung parallel verlaufen, was bei einer konzentrationsabhängigen Elimination unmöglich wäre. GREENBERG (⁴¹²) teilte später Daten mit, die eher einer linearen als einer exponentiellen Eliminationsgröße entsprechen. Aus dem Verhältnis der Michaeliskonstante der Alkoholdehydrogenase der Hefe und einer gedachten Blutalkoholkonzentration errechneten THEORELL und BONNICHSEN (¹¹³) einen geradlinigen Verlauf des Alkoholabbaus.

Dagegen machten VITALE und Mitarbeiter (¹¹⁷²) darauf aufmerksam, daß die Michaeliskonstante für die Alkoholdehydrogenase aus Pferdeleber höher sei als beim Menschen und wahrscheinlich auch ein Größenunterschied zwischen der nur in vitro bestimmten Konstante und den in vivo herrschenden Verhältnissen bestehe, was die Neigung der Blutkurve verändern würde.

Ein konzentrationsunabhängiger Abbau trat nach LE BRETON (^{672, 675, 676}) jedoch nicht bei allen Tieren in Erscheinung. Im Gegensatz zu Mäusen und Ratten nahm bei Kaninchen, Meer-schweinchen und Hühnern mit steigendem Alkoholgehalt die Eliminationsgeschwindigkeit zu. Daß grundsätzliche Unterschiede im Alkoholumsatz bei Säugetieren bestehen, beobachtete auch ELBEL (²⁹⁸). Ebenso zeigte sich nach EGGLETON (²⁸⁴⁻²⁸⁶) bei Katzen eine Abhängigkeit der Alkoholverbrennung von der herrschenden Konzentration. Durch konstante Infusion gelang es aber nicht, wie NEWMAN und CUTTING (⁸⁴⁰) und LOOMIS (⁷²⁷), den Blutalkohol aufrecht zu erhalten, sondern der Blutspiegel stieg bei niederen Ausgangswerten an und sank bei hohen ab. Dies wurde von CLARK und Mitarbeitern (²⁰⁰) sowie später ebenso von der Gruppe um NEWMAN (^{213, 232, 233, 240, 243}) bestätigt.

Mit zunehmender Blutkonzentration umso steilere, aber geradlinig abfallende Kurven erhielten: ABELE (³); BORNSTEIN und LOEWY (¹²⁴); CLARK, MORRISSEY, FAZEKAS und WELCH (²⁰⁰); DANGER (²⁴⁶); FLEMING und STOTZ (³⁴⁵); GEBHARDT (³⁷⁴); GOLDBERG (³⁹⁶); GREGORY, EWING, DUFF-WHITE und THOMAS (⁴¹⁴); HEIM, LANZ, GRIES und AMELUNG (⁴⁸⁵); HETZEL (⁵⁰³); HJELT (⁵¹⁵); KLEIN (⁶¹¹); H.H.MEYER (⁷⁷⁸); SIEVERS (¹⁰⁵⁰); STUHLFAUTH, ENGLHARDT-GÖLKEL und SCHAFFRY (¹⁰⁴⁰); WHITTLESEY (¹²²³).

Als Beweis für die Abhängigkeit der Oxydationsgröße von der Konzentration führt JACOBSEN (⁵⁴⁹) die von BARTLETT und BARNET (⁴⁸), HALD und Mitarb. (⁴⁴⁹) sowie RABY (⁹⁵⁴) gemachte Feststellung an, daß im Organismus bei hohem Blutalkoholspiegel mehr Acetaldehyd als bei niedrigem entstand.

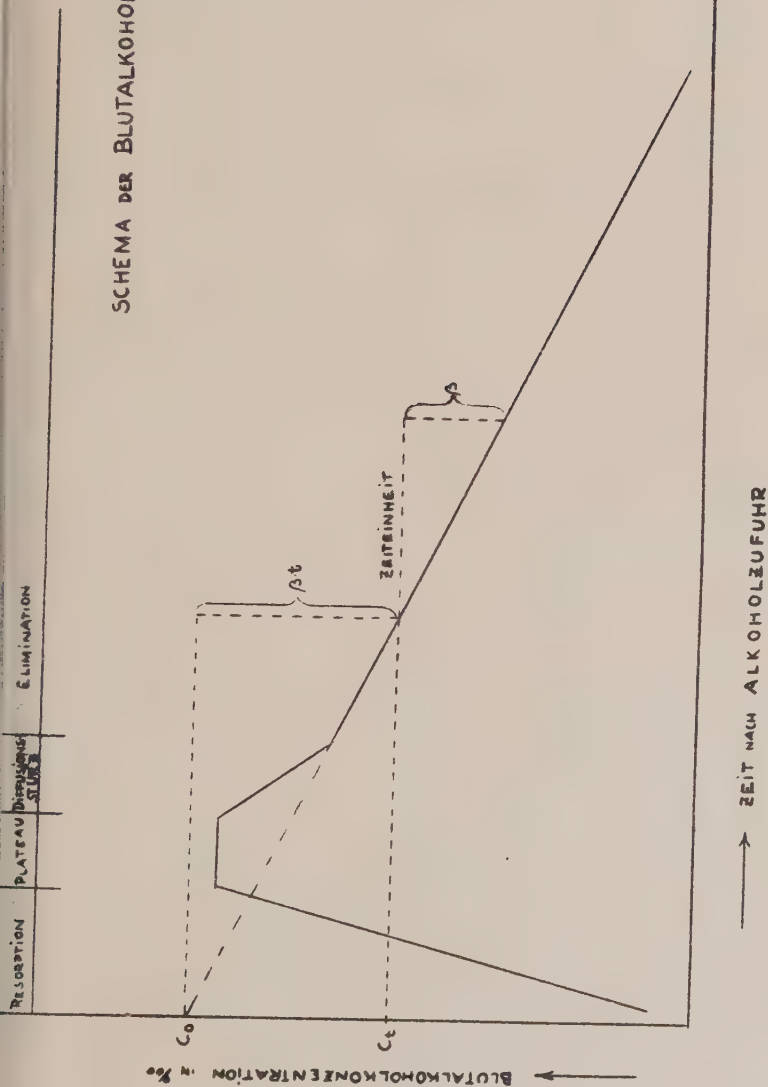
SEIFERT (1037) weist mit Recht darauf hin, daß die Anhäufung auch andere Ursachen haben und durch eine Hemmung des Abbaumechanismus für Acetaldehyd mit steigender Alkoholintoxikation erklärt werden kann. Von KLEIN und KORZIS (613) wurden allerdings bis zu Blutwerten von 2,0 % stets normale Aldehydwerte gefunden. Über einen eindeutigen Einfluß der Dosierung auf den Umfang des Alkoholstoffwechsels berichteten HEGSTED, VITALE und DI GIORGIO (482), VITALE und Mitarbeiter (1172) sowie NEWMAN, LEHMAN und CUTTING (848). Bei Zufuhrsteigerung fiel die Blutalkoholkurve steiler ab und nach Verabreichung einer größeren Anfangsgabe stellte sich der Organismus der Versuchstiere auf eine höhere Verbrennungsgeschwindigkeit ein und behielt diese auch für eine nachfolgende kleinere Menge bei. NEWMAN (832,833) sprach deshalb von einem "Conditioning Effekt". In fermentchemischer Sicht könnte dieser Effekt dadurch gedeutet werden, daß bei steigender Alkoholkonzentration die Affinität des oxydierten Diphosphopyridinnukleotids zum Enzym zunimmt, während diejenige der reduzierten Codehydrase I bei hohem Aldehydspiegel abnimmt (NYGAARD und THEORELL (890)). Beides würde aber die Oxydation des Alkohols erleichtern. Eine weitere Erklärung wäre in der "Massenwirkungstheorie der adaptiven Enzyymbildung" zu sehen. Nach der Auffassung von YUDKIN (1255) steht nämlich das Enzym in der Zelle mit seinen Vorstufen oder Bausteinen im Gleichgewicht. Nimmt nun die Substratkonzentration plötzlich zu, so wird das Gleichgewicht infolge der Enzym-Substratbindung gestört, was eine vermehrte Bildung des Enzyms auslösen muß. Dieser Anstoß der Fermentbildung hätte aber eine Umsatzsteigerung zur Folge, was indes von anderer Seite, z.B. bei Trinkern, nicht bestätigt werden konnte.

Im Gegensatz zu MAILÄNDER (743) registrierten HJELT (515) und GOLDBERG (394) den gleichen "Conditioning Effekt" auch beim Menschen; jedoch war die Differenz der Abbaugeschwindigkeit zwischen hohen und niedrigen Dosen nur gering.

JAKOBSEN (549) und LUNDSGAARD (737) vertreten deshalb die Ansicht, daß die Abweichungen der Blutalkoholkurve von der Geraden nur theoretisches Interesse erheischen und für forensische Fragen ohne Bedeutung sind.

Obwohl keine direkte Proportionalität zwischen Blutalkoholgehalt und Eliminationsgröße besteht, ist zweifellos auch beim Menschen ein gewisser Einfluß der herrschenden Alkoholkonzentration auf den Abfall der Blutkurve vorhanden. Als Ursache für diese Erscheinung wurde von ELBEL (297), MARSHALL und FRITZ (752) und SEIFFERT (1037) zumindest bei hohem Blutspiegel die konzentrationsabhängige Ausscheidung durch die Nieren und die verstärkte Abatmung durch die Lungen angenommen. Während WIDMARK (1252) für die niedrigen Konzentrationsbereiche den Grund darin suchte, daß der Gesamtkohol im Körper nicht mehr im Überschuß zu der am Umsatz beteiligten Menge steht, glaubte H.H.MEYER (776), daß kleine Alkoholdosen selbst eine oxydationsfördernde Wirkung ausüben. STUHLFAUTH (1104) schloß aus der allmählich abnehmenden Abbaugeschwindigkeit, daß in den späteren Stadien die Enzyme des Organismus nicht mehr mit Substrat gesättigt seien. Diese Ansicht vertritt auch ELBEL (298), der weiter ausführt, daß Tiere mit einem hohen Eliminationsfaktor, denen eine größere ADH- Menge zur Verfügung steht, mehr zu einer exponentiellen Verbrennung neigen. STUHLFAUTH (1104) dachte weiterhin an die wechselnde Füllung einzelner Blutspeicher. Hierzu würden auch gut die Befunde von GRÜNER (429, 430) passen. MARSHALL und FRITZ (752) wiesen auf die biologische Änderung der Oxydationsgröße von Stunde zu Stunde hin und eine Erklärung würden auch die von THEORELL (1135) entdeckten Einflüsse des Ionenmilieus auf die Ferment- Coferment- Dissoziationsverhältnisse bieten. Eine weitere Möglichkeit ist nach CASIER (176) in der Bindung des Alkohols im Gewebe zu sehen, die ja exponentiell mit der Zeit verläuft.

SCHEMA DER BLUTALKOHOLKURVE



Da sich auch die Katalase mit ihrer konzentrationsabhängigen Wirkung zu einem gewissen Prozentsatz am Abbau des Äthylalkohols beteiligt, kann der raschere Abfall der Blutalkoholkurve bei höheren Konzentrationen allein auf die Aktivität dieses Fermentes zurückgeführt werden (JACOBSEN (549)).

Welche der angeführten Möglichkeiten den entscheidenden Faktor bildet, läßt sich heute noch nicht übersehen.

Nach WIDMARK (1232) bildet nun in der Blutalkoholkurve die Neigung der Geraden zur Abszisse die graphische Darstellung der Umsatzgeschwindigkeit. Ihren greifbaren Ausdruck findet die Alkoholverbrennung und -ausscheidung in dem Zahlenwert des Faktors β . Dieser Faktor wird definiert durch das Sinken der Alkoholkonzentration in 1 g Blut im Verlaufe von 1 Minute. Wenn die Exsorption weitgehend unabhängig von der jeweiligen Alkoholkonzentration im Körper ist, müßte β eine Konstante sein. Diese läßt sich mit der Methode der kleinsten Quadrate auf dem absteigenden Schenkel der Blutalkoholkurve nach der Formel bestimmen:

$$\beta = \frac{\sum c \sum t - n \sum c_t}{n \sum t^2 - (\sum t)^2}$$

oder aus der Gleichung:

$$c_t = c_0 - \beta t$$

ermitteln, wobei c_0 der eingenommenen Alkoholmenge multipliziert mit der reduzierten Körpermasse entspricht. Die von den einzelnen Autoren festgestellten Durchschnittswerte für β sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. Die kleinste Zahl mit 0,009 stammt von A.LÜTH (737), die größte mit 0,061 von VASELIU und Mitarbeitern (1105). Die mittlere Schwankungsbreite für β beträgt nach den Angaben von WIDMARK (1232) für Männer 24 %, für Frauen 14 %, nach JACOBSEN (549) für beide Geschlechter zusammen 25 %, nach STUHLFAUTH und Mitarb. (1104) sowie KLEIN (612) jedoch bis zu 27 %.

Da der Faktor auch vom Körpergewicht unabhängig ist (ALHA (14)) und bei Männern und Frauen keine wesentlichen Unterschiede aufweist, außerdem die Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit Alkoholgenuß keinen Einfluß auf β ausübt, wird nach WIDMARK (1232) der Wert der Konstanten von inneren, körpereigenen Faktoren bestimmt. Er repräsentiert in gewisser Hinsicht lediglich eine quantitative Definition der Konstitution. Hierfür könnten auch die Untersuchungen von LÜTH (130) sprechen, der bei eineiigen Zwillingen eine weit bessere Übereinstimmung der β -Werte als bei zweieiigen Zwillingen fand.

Aus dem Konzentrationsabfall der Blutalkoholkurve berechnete WIDMARK (1232) die absolute Menge des umgesetzten Alkohols (b) nach der Formel

$$b = \beta \cdot r \cdot p .$$

Er erhielt einen stündlichen Umsatz von wenigstens 4,1 g, höchstens 11,1 g mit einem Mittel von 7,3 g Alkohol. Die Durchschnittswerte von ELBEL (197) lagen bei 6,8 g, von JUNGMICHEL (574) bei 6,7 g. ALHA (14) ermittelte 6,5 g, BERNHARD und GOLDBERG (77) 6,3 g und JOKIPIII (566) nur 5,6 g, MELLANBY (773) gibt hingegen 8,0 g an. Diese Zahlen stimmen im allgemeinen sowohl mit den experimentellen Erfahrungen bei fermentchemischen Untersuchungen (8 - 10 g) von BONNICHSEN und THEORELL (113, 116), als auch mit den schon von ROSEMAN (183) auf Grund der respirationsphysiologischen Versuche von GEPPERT (177) errechneten Resultaten gut überein. Es ergab sich hier eine stündliche Verbrennungsleistung von 6 - 7 g (Minimum 4, Maximum 10 g), was rund 100 mg/ kg/ h entspricht. Die Streuungen in den Ergebnissen sind hauptsächlich durch das unterschiedliche Körpergewicht bedingt. Die in der Zeiteinheit eliminierte Menge wird umso größer, je schwerer das Individuum und je höher die Faktoren β und r sind.

Wird in die obige Formel der Konzentrationsabfall pro Stunde eingesetzt, so erhält man die Umsatzgröße pro kg Körpergewicht, die in Milligramm angegeben, den "Alkohol-oxydationsfaktor" von NICLOUX (195) darstellt. In Übereinstimmung mit den Stoffwechseluntersuchungen beträgt der Mittelwert hierfür ebenfalls 100 mit einer durch Schwankungen von β und r hervorgerufenen Streubreite von 70 - 130.

Der Mittelwert von 0,0023 für den Konzentrationsabfall der Blutalkoholkurve pro Minute dürfte tatsächlich ein ungefähres Maß der Verbrennungsgeschwindigkeit darstellen, denn aus der mg/ kg/ h - Leistung im Stoffwechselversuch und dem Wasserverteilungsverhältnis zwischen Blut und Gesamtkörper läßt sich diese Zahl ebenfalls ermitteln. Demnach scheinen sich die Fehler bei der Berechnung von β durch Nichtberücksichtigung des unverändert ausgeschiedenen und des im Darm zurückgehaltenen und später nachresorbierten Alkohols gegenseitig auszugleichen.

Schon aus den alten Gaswechseluntersuchungen war bekannt, daß beträchtliche Unterschiede in der Eliminationsgröße bei den einzelnen Individuen bestehen. WIDMARK (1932) wußte bereits, daß β bei der gleichen Person von Tag zu Tag schwanken kann. Entsprechende Erfahrungen gewannen GOLDBERG (193), JUNGMICHEL (574), NEYMARK und WIDMARK (858) M. SCHMIDT (1014), SCHÖNHEYDER und Mitarb. (1019), SCHWAGMEYER (1024), SEIFERT und Mitarb. (1037-1039) sowie STUHLFAUTH und Mitarb. (1104). An Tieren machten BENEDICT und MEZEY (70), BERG, STOTZ und WESTERFELD (71), HULPIEU und Mitarb. (528), MARSHALL und FRITZ (752), H.H. MEYER (778) und NEWMAN und CUTTING (840, 843, 844, 855) ähnliche Feststellungen. Die Angaben von SCHWEITZER (1028) über Veränderungen der Verbrennungsgeschwindigkeit zu verschiedenen Tageszeiten oder während der einzelnen Lebensdezenien sind trotz der großen Personenzahl wegen der unzureichenden Untersuchungen nicht verwertbar.

Auch unter Berücksichtigung der Stundenleistung pro kg Körpergewicht ändert sich die Eliminationsgeschwindigkeit bei den einzelnen Tierarten sehr stark. Die Literaturangaben weisen selbst für die gleiche Tiergattung breite Schwankungen auf. Nicht nur die Resorption und die Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes, auch der Abbau des Alkohols erfolgt bei kleineren Arten rascher als bei größeren. Er verläuft z.B. beim Kaninchen 2 - 3 mal schneller als beim Menschen < SEIFERT und LEYERS (1040) > . Besonders gut wird Äthanol von Vögeln umgesetzt. Das Ausmaß der endogenen Oxydation ist jedoch nicht proportional zur Intensität des Grundstoffwechsels, wie dies LE BRETON, SCHÄFER und NICLOUX (679) annahmen. Junge Tiere und solche mit niedrigem Gewicht scheinen den Alkohol rascher zu verbrennen als erwachsene oder Tiere höherer Gewichtsklassen und im Alter ist der Eliminationsfaktor vermindert < VOLLMER (1187), LE BRETON (675), SCHAACK (996) > . Dies stimmt gut mit den geltenden Vorstellungen über die Beziehungen zwischen dem Lebensalter, bzw. auch dem Zellalter und dem Enzymgehalt der Organzellen überein. Auch die adaptive Enzyymbildung scheint bei jungen Tieren ergiebiger zu sein als bei älteren < LANG (651) > . Bei poikilothermen Tieren ist die Umsatzgröße von der jeweiligen Temperatur abhängig < NICLOUX (670) > . Im Gegensatz zum Faktor r soll nach WIDMARK (1232) beim Warmblütler β durch Temperaturschwankungen nicht verändert werden. Während Versuche von LE BRETON (670) und EWING (347) diese Ansicht zu bestätigen scheinen, erzielte FUHRMAN (369) jedoch durch große Temperaturänderungen bei Kaninchen eine Erhöhung der Konstante um 50 %. Im gewissen Gegensatz zu den Abkühlungsversuchen von LE BRETON (670) stehen auch die Befunde von NICOSIA (286), wonach der Erfrierungstod bei alkoholisierten Hunden um ein Drittel der Zeit später eintrat als bei Tieren, die keinen Alkohol erhalten hatten. Dasselbe fand DIMACCO (236) an Meerschweinchen.

GORECSKY (404) sah eine Mehrverbrennung im Fieber. Bei Anwendung von Diathermie waren die Unterschiede ebenso wie bei FLEMING und REYNOLD (343) nicht sehr groß. DANO-POULOS (219) beobachtete eine verstärkte Elimination während Malariaanfällen. CASIER und DELAUNOIS (179) konnten bei Hunden durch Dinitrokresolgaben den durchschnittlichen Wert für β um 77 % steigern. Der Effekt blieb jedoch aus, wenn die Tiere auf einer gleichmäßigen Temperatur gehalten wurden. In späteren Arbeiten mit radioaktiv markiertem Alkohol zeigte sich eine deutliche Steigerung der Verbrennung nach Dinitrophenol. Ähnliche Erfahrungen mit den beiden Substanzen machte auch WIDMARK (1238) und mit Dinitrophenol ROSOWSKAJA (987). Ihre Versuchsergebnisse waren jedoch nicht einheitlich und es stellte sich gelegentlich sogar eine gegenteilige Tendenz ein. DYBING (273) beobachtete an Ratten bei Unterkühlung eine verminderte Eliminationsgeschwindigkeit. Die Änderung der Alkoholverbrennung im Fieber könnte zwar durch Verteilungsstörungen erklärt werden; es ist aber auch an eine echte Mehrverbrennung durch eine Steigerung der Fermentwirksamkeit zu denken, da ja das Studium verschiedenster isolierter Enzyme ergab, daß die Temperatur ebenso wie der pH-Wert und die Ionenstärke einen wesentlichen Einfluß auf die katalytische Aktivität haben < HOLZER (522), THEORELL und BONNICHSEN (1133) >. Unter enzymatischen Gesichtspunkten erscheint auch die Alkohol- oxydationsfördernde Wirkung von Dinitrophenol in einem neuen Licht. Es muß nicht mehr der Umweg über eine allgemeine Stoffwechselsteigerung herangezogen werden, da diese Verbindung als Pyridinanaloggilt < VAN EYS, CIOTTI und KAPLAN (348) > und als solches selbst in den Alkoholstoffwechsel eingreifen kann.

JUNGMICHEL (572) untersuchte die individuellen Ursachen für die unterschiedliche Höhe des Faktors β und stellte fest, daß körperliche und geistige Frische β erhöhe, während bei Indisposition, Alkoholabstinenz, Menstruation, Krankheit und Rekonvaleszenz eine Erniedrigung auftrate.

Experimentell konnte ARIMA (27) durch Schädigung der Leber, des Herzens oder der Lunge die Abbaugeschwindigkeit des Alkohols vermindern. Krankhafte Veränderungen von Organen gehen nach LANG (651) zumeist mit mehr oder minder charakteristischen Veränderungen des Enzymgehaltes einher. MERKEL (775) hat darauf hingewiesen, daß eine Herabsetzung der Magenmotilität durch eine Resorptionsverzögerung eine Senkung von β vortäuschen könne. Eine Störung der Magenmotilität zog auch PFEUFER (929) als Teilursache für den beobachteten verlangsamten Alkoholabbau nach traumatischer Bewußtlosigkeit in Betracht. RAUSCHKE (965) machte hingegen Erbrechen als Folge einer Hirnverletzung für die Unregelmäßigkeiten der Blutalkoholkurve verantwortlich. Während JUNGMICHEL und MÜLLER (⁶⁷⁴₅₇₇), R.M.MAYER (⁷⁶³₇₆₅), PFEUFER (929) und K.WAGNER (1192) eine Verbrennungsverzögerung annahmen und ZANALDI (1258) sowie LAVES (662) eine solche immerhin für möglich hielten, lehnten ELBEL (297), PALMIERI (906), SEIFERT, LAMBRECHT und MANCK (1039) und SIEGMUND (1047) eine Umsatzveränderung ab. Durch Tierexperimente konnte schließlich ZANALDI (1257) die älteren Ansichten widerlegen, und die zahlreichen Fallstudien bei Gehirnerschütterungen von HECKSTEDEN und FEHLER (489-491) sowie von FORSTER (352-353) bestätigten seine Untersuchungsergebnisse.

Bei Unterernährten liegt nach LAVES (659) β durchweg über den Durchschnittswerten aller anderen Autoren. Während JUNGMICHEL (572) keine Beeinflussung des Eliminationsfaktors durch atmosphärische Störungen sah, beobachteten BIEHLER (88) und AGAZOTTI (9) bei Tieren und BORNSTEIN und LOEWY (125) sowie MOSSO und GOLEOTTI (804) beim Menschen, BOERI und VACCA (¹⁰⁸₁₁₅₇) allerdings nur unter extremen Bedingungen, einen rascheren Abfall der Blutalkoholkurve unter vermindertem Luftdruck. Diese Befunde lassen sich jedoch allein durch eine verstärkte Abatmung durch die Lungen erklären.

Anhaltende körperliche Arbeit vermag nach HECKSTEDEN und FEHLER (491) den Wert für β um 31 - 83 % zu steigern. Schon die älteren Forscher wie SPECHTER (1015), THURM (1144), GRÉHANT (420), VÖLTZ und BAUDREXEL (1178) sowie SCHLICHTING (1007) schlossen aus ihren Befunden auf eine verstärkte Verbrennung bei Muskeltätigkeit und gleiche Resultate gewannen in Arbeitsversuchen GRUBBS und HITCHCOCK (414) sowie JUNGMICHEL (572) und LAVES (659). Dagegen erzielte KRIEBS (632) keine eindeutigen Resultate und CARPENTER und LEE (169), CASSINIS und BRACALONI (182), LE BRETON (668) sowie NYMAN und PALMLÖV (892) fanden sogar keinerlei Oxydationsbeschleunigung.

SCHWARZ (1025) behauptete ebenso wie vor ihm NEUMANN (830) und ROSENFELD (984), daß der Alkoholiker seinen Blutalkohol schneller verbrenne. Entsprechende Beobachtungen machten EDA (277), FAURE und LOEWE (330), FRANK (355), GABBE (371), NEWMAN und LEHMAN (847), PRINGSHEIM (945), SCHWEISHEIMER (1017), TURNER (1153) sowie VÖLTZ und DIETRICH (1183). GETTLER und FREIREICH (³⁸⁰381) begründeten ihre gleichsinnigen Resultate damit, daß beim Alkoholiker im Gegensatz zum Nichtalkoholiker außer in der Leber auch in anderen Organen eine Äthanoloxydation stattfindet. LELOIR und MUÑOZ (687) konnten tatsächlich unter derartigen Bedingungen einen gesteigerten Alkoholumsatz in den Nieren aufdecken. Vielleicht gibt auch die Feststellung von CASIER (178), daß bei regelmäßig wiederholter Alkoholgabe die Fixation im Gewebe die höchsten Werte erreicht, eine Erklärung für eine scheinbar beschleunigte Elimination.

Erhöhungen des β - Wertes bei Alkoholgewohnten wurden von BROGGI (137), BSCHOR (142), PRAG (939) und WIDMARK (1232) sowie von LAVES (⁶⁵⁹661), der Dystrophiker untersuchte, gefunden. Durch wiederholte Alkoholgaben konnte JUNGMICHEL (572), dessen β - Werte bei Gewohnten höher, aber noch innerhalb der physiologischen Grenzen lagen, bei einer Versuchsperson β deutlich steigern.

Bei ähnlichen Versuchen erzielten jedoch SIEVERS (1050) und FUSCH (949) keine Umsatzvermehrung. GOLDBERG (393), der zusammen mit BERNHARD (37) Anhaltspunkte für eine Vergrößerung von β durch Gewöhnung sogar im Nüchternversuch zu sehen glaubte, hält diese Ansicht nicht mehr aufrecht. Es ergab sich bei Alkoholikern lediglich ein rascheres Resorptionsmaximum. Auch FLEMING und STOTZ (344), deren Befunde eines beschleunigten Alkoholumsatzes bei steigender Trinkgewohnheit schon von TOMESCU und DIMOLESCU (1143) sowie von POLI (934) nicht bestätigt werden konnten, schränkten später ihre Schlußfolgerungen erheblich ein. Im Tierversuchen konnten zwar LELOIR und MUNOZ (687) nach Gewöhnung ein rascheres Verschwinden des Alkohols beim Gesamttier beobachten, aber in den Leberschnitten von so behandelten Ratten wurde ebenso wie von BATELLI und STERN (55) kein merklicher Unterschied gefunden. ALLODI und DAPRA (15), BALTHAZARD und LARUE (41, 42), BROGGI (130), KEESER und OELKERS (596), LEVY (700) sowie NEWMAN und Mitarbeiter (559, 804, 810) wiesen hingegen weder eine Erhöhung von β noch eine Oxydationsbeschleunigung nach. Im Gegensatz hierzu bemerkte EGGLETON (285) bei Katzen sogar eine geringere Alkoholverbrennung und die Organuntersuchungen von BARTLETT und BARNET (48) zeigten gleiche Resultate.

BORNSTEIN und BUDELDMANN (422), DAHLBERG (214), DOMENICI, DONATI und RECK (259), ELBEL (297), GRAF und FLAKE (408), VON DER HEYD (506), KRIEBS (632), LÜTH (731), F. MEYER (772), MILES (789), NEWMAN, WILSON und NEWMAN (854), M. SCHMIDT (1014) sowie SIEGMANN (1046) stellten beim Menschen keine wesentliche Veränderung der Blutalkoholkurve durch lange Zeit fortgesetzten Alkoholgeuß fest.

Eine langsamere Äthanol elimination beim Menschen sahen MATOSSI (760), BINSWANGER (94) und POLI (934). Sie machten für die Umsatzsenkung eine Leberschädigung verantwortlich.

Die unterschiedliche Auffassung der einzelnen Autoren, bei denen sich aber doch die Mehrzahl für keine Gewöhnungswirkung ausspricht, kann zum Teil auf die verschiedene Versuchsanordnung zurückgeführt werden. Bei fermentchemischer Betrachtung werden die gegensätzlichen Ansichten eher verständlich.

Durch die adaptive Enzyymbildung vermag die lebende Zelle ihr Enzymsystem der angebotenen Nahrung anzupassen. Unter dem Einfluß von spezifischen Substraten kommt es zur Induktion der Neubildung von Fermenten (LANG (651)). Diese adaptive Enzyymbildung läßt sich aber durch alle Maßnahmen, welche die Biosynthese von Protein hemmen, unterdrücken. Bei Alkoholikern ist bekannt, daß sie zuwenig Eiweiß zu sich nehmen, wie auch, entsprechend der verminderten Nahrungszufuhr, sämtliche Oxydationsvorgänge herabgesetzt sind (GOICHER und Mitarbeiter (391)). So wird eine Umsatzsteigerung durch ein Mehrangebot an Enzym bei Alkoholgewöhnung von Gesunden rasch wieder durch den daniederliegenden Gesamtstoffwechsel infolge zunehmender Leberschädigung ausgeglichen. VIRTANEN (1171) konnte jedenfalls bei Mikroorganismen zeigen, daß bei fallendem Stickstoffgehalt die Menge der nicht lebensnotwendigen Enzyme stark abnimmt. Hier macht sich besonders das Janusgesicht des Alkohols geltend, indem er einerseits als Nahrungsmittel fungieren kann, andererseits aber als exogene Noxe seine schädigende Giftwirkung auf den Organismus entfaltet. Nach den allgemeinen Grundsätzen der Toxikologie ist es nur eine Frage der Dosierung, in welcher Richtung sich die Wirkung des Äthanols erstreckt. Mit diesen Vorstellungen dürften auch die Befunde von HUNT (540), VOLLMER (1187 - 1189) und LEVY (701) in Einklang stehen.

Aus Versuchen SEIFERT's und Mitarb. (58, 1015, 1037) geht in Bestätigung der Ansicht von H.H.MEYER (778) hervor, daß der Eliminationsfaktor eng an momentane Veränderungen des Wasserverteilungsgleichgewichtes, bzw. der "reduzierten Körpermasse", gekoppelt ist. Damit ergibt sich eine weitere wichtige Begriffseinengung von β , denn der Faktor ist bei einer Abhängigkeit von r kein Ausdruck mehr für die in der Zeiteinheit ausgeschiedene und verbrannte Alkoholmenge, sondern nur noch ein Maß für das Verschwinden des Alkohols aus dem Blut.

Ort des Alkoholstoffwechsels.

Während einige Forscher (CANZANELLI, GUILD und RAPPAPORT (159)) einen oxydativen Abbau des Alkohols durch die Muskulatur ablehnen, behaupten andere, eine Verbrennung nachgewiesen zu haben, und manche nehmen sogar an, daß der Abbau des Alkohols im Muskel zur Energielieferung für die Kontraktionen herangezogen werden könne.

Zum Beispiel fand FLEISCHMANN (341) eine Senkung des respiratorischen Quotienten und die Bildung von Aldehyd, wenn Froschmuskeln zur Kontraktion in alkoholhaltiger Lösung gebracht oder Muskelbrei in eine solche längere Zeit eingelegt wurde. Aus der Tatsache, daß diese Fähigkeit der Muskulatur durch HCN hemmbar ist, schloß der Autor auf eine Beteiligung des Alkohols bei der Gewebsatmung. LEHMAN (684) zeigte, daß Pferdemuskel und Alkohol fähig waren, in Thunberg-Versuchen Methylenblau zu entfärben. Vorher stellten HAMILL (452), FISCHER (336) und DIXON (245) fest, daß isolierte Herzen in der Lage waren, Äthanol zu verwerten. Obwohl diese Untersuchungen bereits vor 1917 ausgeführt wurden, passen die Ergebnisse gut zu den neueren Beobachtungen, daß Diaphragma und Herzmuskel von Ratten in vitro $C^{14}O_2$ aus $C_2^{14}H_5OH$ bilden (BARTLETT und BARNET (48)).

Häufig wurde erörtert, ob das Gehirn Alkohol verwerten kann. HIMWICH und Mitarb. (508) erklärten das auch von FUHRMAN und FIELD (370), JOWETT (568) sowie LEVY und OLSZYCKA (703) beobachtete Absinken des respiratorischen Quotienten im Rindengewebe nach Alkoholinjektion als Beweis für die Fähigkeit von cerebralen Zellen, Äthanol zu oxydieren. DEWAN (235) sah in Ochsengehirn die Bildung von Acetaldehyd und Essigsäure nach Zufuhr von Alkohol und identifizierte chemisch beide Stoffwechselprodukte. Er ermittelte außerdem, daß Gehirn von Hunden, Katzen, Schweinen, Meerschweinchen und Kaninchen in vitro Alkohol zu oxydieren vermochte. Es gelang ihm sogar, aus Rinderhirn eine Alkoholoxydase zu isolieren. Perfusionsversuche wurden bisher nicht angestellt und die Ergebnisse der in vitro-Versuche schwanken beträchtlich (JAKOBSEN (549)).

In Bezug auf die Bedeutung der Fähigkeit des cerebralen Gewebes, Alkohol umzusetzen, stimmen alle Untersucher überein, daß sie nur eine ganz geringe Rolle im Alkoholstoffwechsel des Gesamtorganismus spielt und daß Äthanol als Energiespender im Stoffwechsel des Gehirns keinen praktischen Einfluß hat. Es wird angenommen, daß die Alkoholoxydasen, die im Gehirn vorhanden sind, möglicherweise eine entgiftende Funktion gegenüber Alkohol ausüben und dabei einen natürlichen Schutz des Hirngewebes gegen Alkohol darstellen. Experimentelle Beweise für diese Hypothese gibt es aber bis heute noch nicht (JACOBSEN (343, 580)).

Einige Autoren haben die Oxydation von Alkohol in Nierengewebe untersucht. In manchen Versuchen war die Wirkung nur gering (BATELLI und STERN (55); LELOIR und MUÑOZ (687)), aber in einzelnen Literaturberichten werden sogar Reaktionen mitgeteilt, die jene des Lebergewebes übersteigen (BARTLETT und BARNET (46)). Der Anteil der Nieren am Alkoholstoffwechsel im intakten Organismus kann jedoch nicht sehr erheblich sein.

Gewebe von Hoden, Milz und dem Intestinaltrakt haben LELOIR und MUÑOZ (687) überprüft und keinerlei oxydierende Wirkung entdeckt. Daß aber die Milz auf die Verwertung des Alkohols einen gewissen Einfluß haben kann, machten Forschungen von DANOPOULUS (217) wahrscheinlich. Bei Hunden, die Äthanol gut verbrannten, fiel nach Milzextirpation eine deutliche Erniedrigung des Alkoholumsatzes auf.

Der Vollständigkeit halber muß erwähnt werden, daß FISCHER (336) eine Alkoholspaltung im Blut, FLEISCHMANN und TREVANI (342) eine solche durch Formelemente des Pferdeblutes mitteilten und LEHMAN (684) darauf hinwies, daß Sarkomgewebe die Reaktion des Alkohols mit Methylenblau in den Thunberg-Experimenten katalysiert.

Im allgemeinen besteht Einigkeit darüber, daß der größte Teil des Alkoholstoffwechsels in der Leber stattfindet und die Verbrennung über Acetaldehyd bis zur Essigsäure vorwiegend oder fast ausschließlich in diesem Organ erfolgt. Schon PRINGSHEIM (945) deutete die Tatsache, daß bei Verteilungsstudien der Alkoholgehalt der Leber stets unter dem aller übrigen Organe lag, im Sinne eines vorwiegenden Abbaues an dieser Stelle. Untersuchungen von EGGLETON (284) bestätigten diese Ansicht. Er fand nämlich in Katzenlebern etwa ebensoviel Alkohol wie in anderen Geweben, wenn die Tiere gleich in flüssiger Luft eingefroren wurden. Geschah dies nicht, so war die Konzentration offensichtlich infolge des fermentativen Abbaues wesentlich geringer.

Als erste überprüften FIESSINGER, BERNARD, COURTIAL und DERMER (333) die Oxydation des Alkohols an künstlich durchströmten Lebern. Sie erzielten in einer Stunde eine Verbrennung von 1,35 g Äthanol pro kg Körpergewicht; das entsprach 5/6 der Kapazität des ganzen Organismus. HALD, JACOBSEN und LARSEN (449) gewannen bei Kaninchen ähnliche Resultate. Nach LUNDSGAARD (735), der die umfassendsten Versuche anstellte, indem er gleichzeitig den Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxydproduktion verfolgte, beträgt die Leberleistung sogar 90% der Gesamtkapazität. Ein ähnliches Ergebnis hatte schon LE BRETON (670) an Lebergewebe mit der Warburg- Methode erhalten. LUNDSGAARD (736) durchströmte auch Hinterbeine von Katzen und beobachtete hier keine Verbrennung, während bei hepatektomierten Tieren der Alkoholumsatz 10% der Leistung von Kontrolltieren ausmachte. LOOMIS (727) stellte nach Entfernung der Leber überhaupt keine Alkoholoxydation mehr fest, und MIRSKI und NELSON (792) ermittelten bei Untersuchungen an Kaninchenlebern einen direkten quantitativen Zusammenhang zwischen den Anteilen des entfernten Gewebes und der Fähigkeit, der Tiere, Äthanol abzubauen. Bei eviscerierten Kaninchen vermißten sie jedes Sinken des Blutalkoholspiegels. Hingegen verwerten nach CLARK und Mitarbeitern (198, 199) eviscerierte Tiere noch sehr langsam Alkohol.

Im Tierversuch ist bei experimentellen Leberschädigungen durch Antimon, Arsenik, Chloroform, Phosphor und Tetrachlorkohlenstoff die Alkoholabbaugeschwindigkeit herabgesetzt (ALLODI und DAPRA ⁽¹⁵⁾; ARIMA ⁽²⁷⁾; BERNSTEIN und STAUB ⁽⁸⁴⁾; BROGGI ⁽¹³⁵⁾; CHAPHEAU ⁽¹⁴¹⁾; MIRSKI und NELSON ⁽⁷⁹³⁾. OELKERS und LÜDERS ⁽⁸²⁵⁾; SERIANI und LOLLI ⁽¹⁰⁴⁴⁾; UKAI ⁽¹¹⁵⁵⁾). Über verlangsamten Umsatz des alimentär zugeführten Alkohols bei Cirrhose, Hepatitis und Stauungsleber berichten BERNSTEIN und STAUB ⁽⁸⁴⁾, ERWTEMAN und HEERES ⁽³⁰⁵⁾, JOKIPII ⁽⁵⁶⁶⁾, LEGA ⁽⁶⁸³⁾, STAUB und PEYSER ⁽¹⁰⁸²⁾ sowie LOLLI und RUBIN ⁽⁷²⁶⁾. Die letztgenannten Autoren bemerkten bei Ratten bereits 24 Stunden nach Unterbindung des Gallenganges ein Absinken des Alkoholstoffwechsels bis zu 3/5 des normalen Wertes.

Mit überlebendem Rattengewebe arbeiteten MASARO, ABRAMOVITCH und BIRCHARD ⁽⁷⁶⁸⁾. Sie entdeckten nur in der Leber eine Alkoholverbrennung. In Organen außerhalb der Leber, im Muskel oder im Blut, erhielten auch BATELLI und STERN ⁽⁵⁵⁾, KÜHN ⁽⁶³⁶⁾, THÜRAUF ⁽¹¹⁴⁰⁾ sowie CANZANELLI, GUILD und RAPPORT ⁽⁴⁵⁹⁾ keinen positiven Befund. BARLETT und BARNET ⁽⁴⁸⁾ sahen außer in der Leber auch in der Niere einen Äthanolverbrauch. Muskulatur und Gehirn setzten jedoch keinen Alkohol um.

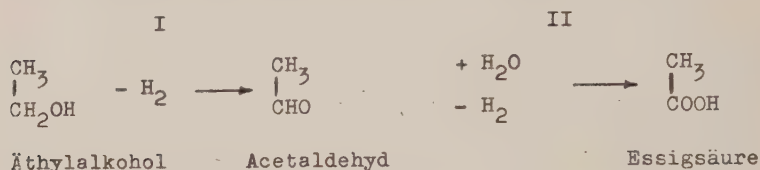
Die zentrale Stellung der Leber im Alkoholstoffwechsel erhellt sich auch aus der Tatsache, daß nur in diesem Organ maßgebliche Mengen von A D H vorhanden sind (BATELLI und STERN ⁽⁵⁵⁾; HIRSCH ⁽⁵¹²⁾; LUTWAK-MANN ⁽⁷³⁸⁾; LELOIR und MUÑOZ ⁽⁶⁸⁷⁾). Die Leber bildet ja auch das Rohmaterial für die Isolierung des alkoholoxydierenden Enzyms (BONNICHSEN ⁽¹¹³⁾; BONNICHSEN und WASSER ⁽¹¹⁷⁾).

Die Unterscheidung eines zentralen und peripheren Leberläppchens (EGGER und OTTENSMEIER ⁽²⁸²⁾) ist auch unter den Bedingungen des Alkoholstoffwechsels von Bedeutung. Bei zentraler Nekrose des Leberfeldes soll der Alkoholabbau kaum, bei peripherer beträchtlich gehemmt sein (SIRNES ⁽¹⁰⁶²⁾).

Zum labilen Leberzytoplasma, welches das sog. Wirkstoff-eiweiß der Leber darstellt, zählen Mitochondrien und Zellplasma (KÜHNAU und KOSTERLITZ (1930a, 1937)). Nach DIANZANI (1935) ist die ADH vorwiegend im Zellplasma enthalten. Da im Gegensatz zum Struktur-, bzw. Baustoffeiweiß das Wirkstoffeiweiß durch Hunger auch histologisch sehr rasch abnimmt, ist damit zu rechnen, daß bei Unterernährung die ADH-Menge in der Leber vermindert wird. Dadurch erklären sich auch der von MIRSKI- und NELSON (1933) gefundene verlangsamte Abfall der Blutalkoholkurve bei hungernden Hunden und Kaninchen und die Befunde von STAUB (1938a) bei fastenden Ratten. In gleicher Weise kann die verminderte Abbaugeschwindigkeit in der Rekonvaleszenz nach schweren Krankheiten (JUNGMICHEL (1932)), nach Hungerkuren und Sippy-Diät (STAUB (1938)) gedeutet werden. Schon nach älteren Erfahrungen ist die Leber nach einer längeren Hungerperiode kaum mehr fähig, Glykogen aus Glykose zu bilden (BRENTANO (1936)). Da im Hungerzustand eine Glykogenbildung nach Fruktose, nicht aber nach Glukose möglich ist, wurde angenommen, daß die anscheinend von einer konstanten exogenen Hexosezufuhr abhängige Glukokinasereaktion gestört ist (WISHAK und CHAIKOFF (1949)). Bei nicht ausreichend konstanter exogener Glukosezufuhr scheint unter Alkohol dieselbe Glukokinasestörung einzutreten, wie sie beim Hunger nachgewiesen wurde (MASORO (1956)). Wenn die Glukokinasereaktion gehemmt ist, kommt es gleichzeitig, dem abfallenden Glykogengehalt entsprechend, zu einer Zunahme des Leberfettes, das anstelle des abgebauten Wirkstoffeiweißes in den Zellen liegt. Die Leber baut aber umso weniger Alkohol ab, je mehr sie Fett enthält. Eine Verminderung des Lebereiweißes und eine Einwanderung von Neutralfett an Stelle des Zytoplasmas tritt auch bei chronischem Alkoholismus (Fettleber) und bei den Lebercirrhosen verschiedener Genesen, wie nach Hepatitis und Vergiftung mit Phosphor oder Chloroform, ein; bei diesen Krankheitszuständen ist aber nach STAUB (1938a) der Alkoholabbau herabgesetzt. POLLAK und WOLDRICHOWA (1935) nehmen allerdings eine Einflußnahme des Alkohols auf die Leber über das Gefäßsystem der Leber an. Eine direkte Wirkung auf die Zellen des hepatischen Gewebes lehnen diese Forscher ab.

Der intermediäre Stoffwechsel des Alkohols
und die beteiligten Fermentsysteme.

Der Abbau des Äthylalkohols im Körper verläuft nach der heute allgemeingültigen Ansicht stufenweise über folgende Reaktionsschritte:



I. Reaktionsstufe: Oxydation von Äthanol zu Acetaldehyd.

Bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts wurde als Zwischenprodukt Acetaldehyd angenommen. Der eindeutige Nachweis des Aldehyds sowie der Beweis für die Weiteroxydation zur Essigsäure wurde von NEUBERG und NORD (525, 526) erbracht. Alle gleichlautenden Ansichten in früheren Arbeiten HOYER (534); ROTHENBACH (588); MAZE (767) stützten sich mit Ausnahme von WIELAND (1240) lediglich auf Vermutungen. Eine Beteiligung von Fermenten beim Alkoholumsatz wurde zwar angenommen, jedoch mißlangen damals alle Versuche, zellfreie Enzympräparate herzustellen (BUCHNER und MEISENHEIMER (148)). 1910 zeigten dann BATELLI und STERN (50, 61 62, 55, 1085), daß Extrakte aus tierischen Geweben Alkohol in vitro zu oxydieren vermögen. Ihre Befunde bestätigten und erweiterten MIZUSAWA (794) sowie KEESER und VINCKE (597). Die zahlreichen Untersuchungen, die während des ersten Viertels dieses Jahrhunderts durchgeführt wurden, besitzen heute lediglich noch historisches Interesse.

Zwei verschiedene Prozesse sind als 1. Stufe beim Alkoholumsatz möglich, und zwar die Dehydrierung, die durch die Alkoholdehydrogenase (ADH) vermittelt wird und eine Reaktion mit Wasserstoffsperoxyd, bei der die Katalase eingeschaltet ist.

Dieser Reaktionsschritt vollzieht sich hauptsächlich in der Leber < ERWTEMANN und HEERES (305); FIESSINGER, BÉNARD, COURTIAL und DERMER (333); HALD, JACOBSEN und LARSEN (448); LE BRETON (670); LUNDSGAARD (735); MIRSKI und NELSON (792); NEWMAN, VAN WINKLE, KENNEDY und MORTON (855a)>.

Die Alkoholdehydrogenase katalysiert die Oxydation von Äthylalkohol zu Acetaldehyd < V.EULER, ADLER und HELLSTRÖM (309); LEHMANN (685)> und dabei die Übertragung von Wasserstoff auf die Nikotinsäure enthaltende Verbindung von Diphosphopyridinnukleotid < (DPN), in der älteren Literatur auch als Cozymase oder Cohydrase I bezeichnet> entsprechend der Formel



Das Gleichgewicht liegt zugunsten des Äthanols.

Die Dehydrogenase wurde im Prinzip zuerst von BUCHNER und GAUNT (146) in Essigbakterien nachgewiesen. NEGELEIN und WULFF (814-816) gelang die Reinkristallisation aus Hefe und RACKER (956) verbesserte die Gewinnungsmethode aus Bäckerhefe. Die weite Verbreitung des Enzyms im Pflanzen- und Tierreich wurde bald erkannt < FRANKE (356) und THUNBERG (1144)>. Mit tierischer Alkoholdehydrogenase befaßten sich REICHEL und KÖHLE (967) sowie LEHMANN (684), der ebenso wie ANDERSSON (20,21) und QUIBELL (952) die Abhängigkeit von der Cozymase I aufzeigte. Eine Erklärung der Wirkungsweise dieses Fermentsystems wurde zuerst von NEGELEIN und WULFF (814-815) sowie von EULER, ADLER und HELLSTRÖM (308,309) gegeben.

Die Alkoholoxydation in Gewebsschnitten von normalen und hungernden Tieren studierten LELOIR und MUNOZ (687). 1938 reinigte LUTWAK - MAN (738) die Leberalkoholdehydrogenase, untersuchte ihre Eigenschaften genauer und wies auf die Beteiligung der Diaphorase im tierischen ADH- System hin.

Zehn Jahre später wurde die Dehydrogenase aus Pferdeleber von BONNICHSEN und WASSEN^(112, 113, 117) in kristalliner Form gewonnen und von THEORELL und BONNICHSEN^(1132, 1133) sowie CHANCE⁽¹¹³⁴⁾ eingehend geprüft. Dieses Enzym unterscheidet sich von der Hefealkoholdehydrogenase sowohl durch das halb so große Molekulargewicht, als auch durch die wesentlich geringere Aktivität^(HAYES und VELICK⁽¹¹⁷⁹⁾). Im Gegensatz zur Hefe-ADH wird es durch Monojodessigsäure nicht gehemmt^(DIXON⁽¹⁴⁶⁾; LUTWAK-MAN⁽⁷³⁶⁾; THEORELL und BONNICHSEN⁽¹¹³⁵⁾). Dagegen inaktiviert Hydrocyanidsäure^(MIZUSAWA⁽⁷⁸⁴⁾; MÜLLER⁽⁸⁰⁸⁾) sowie die Präinkubation mit Versene nur die Leber-ADH. Das Anion Calciumchlorid läßt die Reaktionsgeschwindigkeit des Hefeenzymes uneinflusst, während bei der Leberdehydrogenase deutliche Effekte auftreten^{(VALLEE und HOCH^(1160, 1162); NYGAARD und THEORELL⁽⁸⁹⁰⁾)}. Auch die Wirkung des zinkbindenden Phenanthroleins auf die beiden Enzyme ist verschieden^{(VALLEE und HOCH^(517, 518, 1158, 1160, 1244); WALLENFELS und SUND⁽¹¹⁹³⁾)}. Kristalline Leber-ADH ist in der Lage, DPN ohne Zufuhr von Äthanol zu reduzieren, während das Hefeenzym dies nicht vermag^(KAPLAN und CIOTTI⁽⁵⁸⁶⁾; VALLEE und HOCH⁽¹¹⁶²⁾). Diese "intrinsic" Aktivität wurde einer festen Bindung von Äthanolspuren an die ADH zugeschrieben^(KAPLAN und CIOTTI⁽⁵⁸⁶⁾). Die beiden Enzyme katalysieren zwar die gleiche Gesamtreaktion, jedoch auf verschiedene Art^(VAN EYS und KAPLAN⁽⁵²⁰⁾). Einige der physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden Enzyme sind in der Tabelle 3 wiedergegeben, welche sich auf Angaben von BONNICHSEN⁽¹¹⁴⁾ sowie auf Arbeiten von BARRON und LEVINE⁽⁴⁵⁾, BLISS⁽¹⁰¹⁾, NEGELEIN und WULFF⁽⁸⁴⁶⁾ und VALLEE und HOCH⁽¹¹⁵⁹⁾ stützt.

Da die Wirksamkeit des Fermentes auf der aktivierenden Gruppierung einiger Aminosäuren zu beruhen scheint und abhängig von der Zahl der freien SH-Gruppen ist^(WALLENFELS und SUND⁽¹¹⁹⁷⁾, WAGNER-JAUREG und MÖLLER⁽¹¹⁹³⁾), dürfte die Aminosäurezusammensetzung wichtige Hinweise zum Verständnis der biologischen Wirksamkeit für das Ferment liefern. Die Ergebnisse der quantitativen Untersuchung von LANGE⁽⁶⁵⁵⁾ für die Hefe-ADH gehen aus Tabelle 4 hervor.

T A B E L L E 3
=====

	Leber- ADH	Hefe- ADH
V cm ³ g m ⁻¹	0,751	0,769
Molekulargewicht	73 000	ca 140 000
Sedimentationskonstante	4,86	7,61
isoelektrischer Punkt	pH 7	ca pH 5,2
Kohlenstoffgehalt in %	-	52,8
Wasserstoff	-	6,9
Stickstoff	14,9	16,5
Schwefel	1,7	1,2
Ag-titrierbare SH-Gruppen	7/mol	22/mol
Z n	2	4
Nitroprussid	negativ	positiv
Wechselzahl bei pH 7		
für Acetaldehyd	5400	20 000
für Alkohol	170	12 000
Michaeliskonstanten		
(Mol pro Liter bei 26° u. pH 7,9)		
K _{DPN}	1,3 x 10 ⁻⁵	1,7 x 10 ⁻⁴
K _{DPNH}	1,2 x 10 ⁻⁵	2,3 x 10 ⁻⁵
K _{Äthyl-Alkohol}	5,4 x 10 ⁻⁴	1,8 x 10 ⁻²
K _{Acetaldehyd}	1,2 x 10 ⁻⁴	1,1 x 10 ⁻⁴
Äthylalkohol-Oxydation	90 bei pH 8,2	6700
Acetaldehydreduktion	2700	15600

T A B E L L E 4

Lfd. Nr.	Aminosäure	g Aminosäure /100 g ADH aus Hefe	Mol.Aminosäu / Mol. ADH aus Hefe
1	Cystin + Cystein	4,4	27,5
2	Lysin	7,8	80,2
3	Histidin	2,5	24,2
4	Arginin	4,9	42,2
5	Alanin	6,6	111,2
6	Prolin	4,8	63,2
7	Tyrosin	6,0	49,7
8	Methionin	5,1	51,3
9	Asparaginsäure	8,6	97,0
10	Glutaminsäure	6,6	68,5
11	Serin	5,8	82,9
12	Glycin	5,9	118,0
13	Threonin	6,6	83,2
14	Valin	6,9	88,5
15	Isoleucin	7,0	80,2
16	Leucin	7,1	81,4
17	Phenylalanin	5,7	51,8
18	Tryptophan	1,7	12,5

Das Hefeenzym hat einen viel größeren Gehalt an aromatischen Aminosäuren, während die Leber- ADH mehr Aminosäuren mit polaren Seitenketten aufweist < HAYES und VELICK(479) >. Die Unterschiede in der Eiweißzusammensetzung der beiden Enzyme dokumentieren sich auch in der spezifischen Antikörperbildung nach Injektion von kristalliner Hefe- ADH, wobei sich die Hemmwirkung nicht auf das Leberenzym ausdehnt < JOHANNSMIEIER und REDETZKI (564) >.

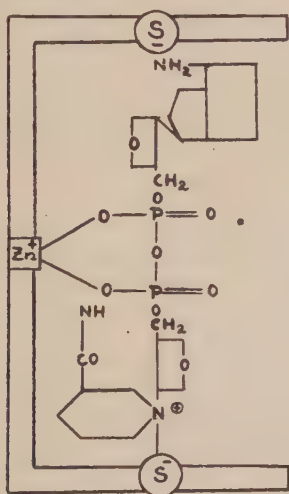
Das thermolabile Leberenzym ist ein Zink- Proteid, das im Gegensatz zur Hefe- ADH nur 2 Atome Zn im Molekül aufweist < THEORELL, NYGAARD und BONNICHSEN (1135); VALLEE und HOCH (517, 1160 - 1162) >. Jedes Zinkatom bindet ein Mol. DPN. Mit der Abtrennung des Metalls geht die Aktivität des Enzyms verloren < VALLEE und HOCH (1162) >. Die Leber- ADH besitzt sieben funktionelle Schwefelwasserstoff (SH)- Gruppen, die für die Aktivität notwendig sind < BARRON und LEVINE (45); WAGNER- JAUREGG und MÖLLER (1193) >. Der Nachweis derartiger Thiolgruppen im Gewebe und die Erklärung ihrer Bedeutung im Stoffwechsel wurde zuerst von HEFFTER (461) erbracht und durch HOPKINS und MORGAN (530) bestätigt. Gegen Kupferspuren ist die Dehydrogenase sehr empfindlich < WAGNER-JAUREGG und MÖLLER (1193) >. Auch Cadmium, wie überhaupt alle Schwermetalle, reagieren mit freien SH- Gruppen und hemmen dadurch die ADH < WALLENFELS und SUND (1199) >. Glutathion aktiviert hingegen das Enzym, indem es die Metallionen bindet < HOPKINS und MORGAN (530); WAGNER-JAUREGG und MÖLLER (1193) >. Die wesentlichste Eigenschaft besteht in der Fähigkeit, dissoziabel Diphosphopyridinnukleotid in reduzierter und oxydierter Form zu binden < THEORELL und CHANCE (1134); THEORELL und BONNICHSEN (1133); FISHER, CONN, VENNESLAND und WESTHEIMER (337) >. Dabei hat das Leberenzym eine viel stärkere Affinität für DPN als die Hefedehydrogenase < PULLMAN, COLOWICK und KAPLAN(947) >.

Auch die Bindung von DPNH scheint bei den beiden Enzymen verschieden zu sein, da zwar bei der Leber-ADH, nicht aber beim Hefeenzym eine Veränderung des Absorptionsbandes bei 340 m μ auftritt (VAN EYS und KAPLAN (320); THEORELL und BONNICHSEN (1133)). Während die Hefe-ADH, entsprechend ihrem Gehalt an vier Zinkatomen sich mit vier Molekülen DPN vereinigt (VAN EYS, CIOTTI und KAPLAN (319); HAYES und VELICK (479); VALLEE und HOCH (1162)), werden von der Leberdehydrogenase bei einem pH-Wert zwischen 7 und 9 nur zwei Moleküle DPN oder DPNH gebunden und in vitro sinkt dieser Betrag bei einem pH von 10 sogar bis auf etwa ein DPN-Molekül ab (THEORELL und BONNICHSEN (1133); VALLEE und HOCH (1162)). Die DPN-Moleküle sind jedoch nicht gleichzeitig aktiv, sondern es ist jeweils nur ein Bindungszentrum wirksam, weil die DPN-Moleküle räumlich so miteinander verkettet sind, daß nur ein Substratmolekül dazwischenpaßt (VAN EYS, CIOTTI und KAPLAN (318, 319)). DPN und DPNH werden an der gleichen aktiven Stelle am Apoenzym fixiert (HAYES und VELICK (479)). Es bestehen aber dabei sowohl qualitative als auch quantitative Unterschiede, die in der Struktur der Cozymase begründet sind (VAN EYS, CIOTTI und KAPLAN (318, 320)). Das hydrierte Diphosphopyridinnucleotid ist dreimal so fest am Eiweiß verankert wie das oxydierte (BONNICHSEN (114); HAYES und VELICK (479); NOGELEIN und WULFF (815); THEORELL (1134)). Deshalb wird die Reaktion mit Alkohol rasch verlangsamt, wenn reduziertes Coenzym gebildet wird.

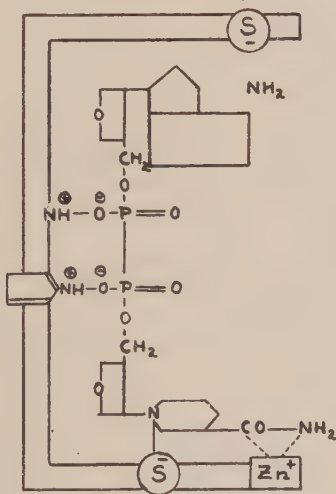
Durch eine Konkurrenz zwischen DPN und DPNH um das aktive Zentrum der ADH wird der Regenerationsmechanismus des Enzym- Coenzym- Komplexes vervollständigt (HAYES und VELICK (479); VAN EYS, CIOTTI und KAPLAN (318); THEORELL und BONNICHSEN (1133)). Die Bindung der beiden Formen tritt zwischen den zwei Hälften der Cozymase und dem aktiven Zentrum des Dehydrogenasemoleküls ein, wobei eine doppelte Fixierung an der Oberfläche der ADH durch je eine Schwefelwasserstoffgruppe erfolgt und zwar sowohl mit dem Stickstoffatom des Pyridinringes (THEORELL und BONNICHSEN (1132); KAPLAN und CIOTTI (586)) als auch mit der Adeningruppe.

Das Zinkradikal des Enzyms ist nach VAN EYS und Mitarb. (310-320) sowie PULLMAN und Mitarb. (347) mit der Pyrophosphatgruppe vereinigt. THEORELL und Mitarb. (4135) nehmen hingegen eine Verbindung des Zinks mit der CONH_2 -Gruppe des Nikotinsäureamids und eine Fixierung des Pyrophosphates mit einer Aminogruppe der Dehydrogenase an. Keine dieser beiden Theorien wurde jedoch bisher exakt bewiesen. Versuche von ANDERSON und KAPLAN (19) zeigten allerdings, daß der Aminoanteil der Amidgruppe des DPN nicht für die Dehydrogenasereaktion erforderlich ist.

nach VAN EYS



nach THEORELL



Das Pyridinium im DPN ist eine starke Base, während das tertiäre Stickstoffatom im DPNH den Charakter einer sehr schwachen Base hat (NEILANDS und STUMPF (317)). Gegenüber der reduzierten Form trägt deshalb das oxydierte Coenzym am Pyridinring eine stärkere positive Ladung, welche die Affinität der Pyrophosphatgruppe zum Zink vermindert.

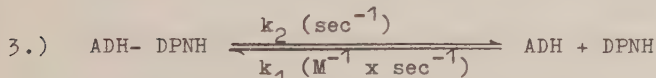
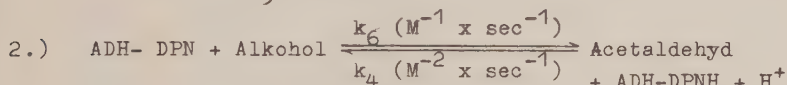
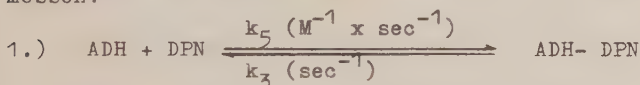
Die Abstoßung zwischen dem positiv geladenen Pyridinring und Zn^{++} könnte den Unterschied zwischen den Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_5 verursachen. Diese Erklärung paßt gut zu der Tatsache, daß die positive Ladung von Zink in saurem Milieu höher ist, wo auch die Differenz zwischen k_1 und k_5 größer als in neutralen oder alkalischen Lösungen erscheint (THEORELL, NYGAARD und BONNICHSEN (1135)). Hierbei bedeutet nach der Definition von THEORELL und CHANCE (1134) k_1 die Geschwindigkeitskonstante für die Bildung des ADH- DPNH- Komplexes, während die Konstante k_5 die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Entstehung eines Komplexes aus der Alkoholdehydrogenase mit oxydiertem Diphosphopyridinnucleotid charakterisiert. Anionen können die Stabilität der DPN-Bindung steigern, indem sie sich selbst an eine positive Gruppe, eventuell an Zink, binden und damit den abstoßenden Effekt auf den Pyridinring aufheben. Diese Wirkung würde beim DPNH- ADH- Komplex nicht vorhanden sein (THEORELL, NYGAARD und BONNICHSEN (1135)).

Nach PAULING-COREY's Modell des Nikotinamidmononucleotids hat es den Anschein, daß eine starke Hydrogenbindung zwischen der Carboxamidgruppe der Nikotinsäurehälfte und dem Phosphat besteht (KAPLAN und GROSSEMAN (589)). Diese die Pyrophosphatbindung schwächende Wasserstoffbindung ist beim reduzierten Nukleotid nicht vorhanden, da der Winkel der Ebene des Nikotinamidringes zur Ribose durch Umwandlung des Stickstoffatoms von einem quaternären zu einem tertiären Pyridinstickstoff geändert wird. So ist das DPN relativ schwach durch die Phosphorsäure, aber fest durch die Pyridin- gruppe, DPNH dagegen stark durch die Phosphatgruppe und ger- ing, wenn überhaupt, durch den Stickstoff des reduzierten Pyridinringes gebunden (VAN EYS und KAPLAN (321)).

In Abwesenheit der Codehydrogenase soll sich am Enzym eine Zink- Sulfidbindung einstellen (VAN EYS, CIOTTI und KAPLAN (319)), was zu einer Maskierung der Schwefelwasserstoff- gruppen etwa im Sinne der b- Gruppen von HELLERMAN und Mit- arb. (402) führt und damit den negativen Nitroprussidtest und die Unempfindlichkeit gegen Monojodessigsäure sowie andere Hemmsubstanzen erklärt.

Erst wenn diese Bindung gebrochen und eine Sulfhydrylgruppe entblößt wird, können diese Stoffe angreifen. Detaillierte Untersuchungen der Reaktionskinetik zeitigten Resultate, die mit einem Reaktionsschema vergleichbar sind, in welchem die Enzym- Coenzym- Komplexe Zwischenprodukte darstellen (NYGAARD und THEORELL (890)). Der Alkohol reagiert nur mit dem undissoziierten Coenzym- Enzym- Komplex. Daraus ergibt sich nachstehende Reihenfolge:

Enzym $\longrightarrow$ Bildung eines relativ stabilen Enzym- Coenzym- Komplexes $\longrightarrow$ Entstehung eines sehr kurzlebigen Enzym- Coenzym- Substrat- Komplexes (THEORELL und BONNICHSEN (1135); KAPLAN und CIOTTI (585); VAN EYS und Mitarb. (319,320)). BONNICHSEN, CHANCE, NYGAARD und THEORELL (1135-1136) haben die ADH- Reaktion in folgende drei Einzelschritte aufgelöst und die Geschwindigkeitskonstanten der Teilreaktionen mit spektrophotometrischen und fluorimetrischen Methoden gemessen:



Die Bezeichnung der Konstanten ist von THEORELL und CHANCE(1134) übernommen. k_2 stellt die Konstante für die Geschwindigkeit der Abdissoziation des DPNH vom Protein- DPNH- Komplex, k_3 diejenige für die Trennung des DPN- ADH- Komplexes dar, während k_4 die Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion des ADH- DPNH- Komplexes mit Acetaldehyd ausdrückt.

Ein geschwindigkeitsbestimmender Einfluß des Enzym-Substrat-Komplexes läßt sich zwar nicht völlig ausschließen, jedoch kann der Effekt auf die Gesamtkinetik des Systems nicht sehr groß sein. Wenn ein dreifacher Komplex gebildet wird, muß die Dissoziationsgeschwindigkeit des Substratproduktes im Vergleich zu der des Coenzym- Enzym- Komplexes hoch sein.

Eine große Dissoziationsgeschwindigkeit ist nämlich bei physiologischem pH für die Funktion eines Enzymsystems mit beweglichem Coenzym, wie es beim ADH- DPN- Komplex zutrifft, günstig, während das Umgekehrte für ein Enzym mit unbeweglichem Coenzym vorteilhaft wäre. Damit eine Anlagerung an das Protein erfolgen kann, scheint die Integrität der Methylgruppe des Alkohols notwendig zu sein. Mit dieser terminalen Methylgruppe wird dann der Alkohol an dem aktiven Zentrum des Enzyms, wahrscheinlich durch die VAN DER WAAL'schen Anziehungskräfte, befestigt (BARRON und LEVINE (45); LEVY, LOEWUS und VENNESLAND (702); LOEWUS, WESTHEIMER und VENNESLAND (721)). Diese Verankerung scheint nur eine zusätzliche zu sein, denn das Substratmolekül ist mit seiner negativen Gruppe gegen das Enzym gerichtet.

Da Anionen mit dem Alkohol um das aktive Zentrum am Enzym konkurrieren, dachten THEORELL, NYGAARD und BONNICHSEN (1135) an eine positive Gruppe als Bindungsstelle für das Substrat. Sie zogen dabei das Zinkatom in Betracht, welches mit einigen seiner sechs möglichen Valenzen fest mit der ADH vereinigt ist, aber eine oder zwei seiner restlichen Valenzen zur Fixierung und Aktivierung des Substrates benutzen könnte. Auch VALLENKELS und SUND (1200) sowie MAHLER und DOUGLAS (740) nahmen hypothetisch an, daß das Metall sowohl das Substrat, als auch das Coenzym und das Enzym chemisch binde. Versuche von HOCH, WILLIAMS und VALLEE (518) erbrachten jedoch in Übereinstimmung mit den Befunden von EADIE (276) keinen Beweis für eine direkte Bindung von Äthanol oder Acetaldehyd am Zink und schließen einen derartigen Mechanismus mit einem dreifachen Komplex am Zn- Atom aus.

Hingegen machten Untersuchungen von VAN EYS und Mitarb. (320 - 322) sowie von BURTON und KAPLAN (166) wahrscheinlich, daß die Bindungsreaktion von Alkoholen an DPN- abhängige Dehydrogenasen eine Addition der Substrate in Paraposition des DPN- Moleküls durch die Hydroxylgruppe darstellt.

Die Alkoholdehydrogenase der Leber ist ein wenig aktives Ferment. Die Michaeliskonstante als Ausdruck der Affinität zwischen Enzym und Substrat ist für Äthylalkohol mit ungefähr 10^{-4} M bei einem pH von 7,3 ziemlich niedrig < BONNICHSEN (114) >. Die Wechselzahl, d.h. die Anzahl von Alkoholmolekülen, die durch ein Molekül Enzym pro Minute oxidiert wird, beträgt nach THEORELL und BONNICHSEN (113) bei Temperaturen von 20° etwa 150. Zwar dürfte diese Ziffer bei 37° noch höher liegen, jedoch wurden die Werte unter optimalen Bedingungen bestimmt, die wahrscheinlich im Organismus nie angetroffen werden. Da die Wechselzahl des Enzyms bei Sättigung der ADH mit Cozymase und gleichbleibendem Acetaldehydabbau festliegt, kann der Umsatz mittels dieses Fermentes bei erhöhten Alkoholkonzentrationen nicht gesteigert werden. Die kinetischen Daten erklären folglich den rektilinearen Abfall der Blutalkoholkurve. Allerdings sind gewisse Einflüsse auf die Umsatzgröße anzunehmen, nach dem VITALE und Mitarb. (112) darauf aufmerksam gemacht haben, daß unter den Verhältnissen in der lebenden Zelle die Michaeliskonstante wahrscheinlich höher ist, als sie in vitro bestimmt wurde und außerdem THEORELL und Mitarb. (115) gezeigt haben, daß Anionen auf die Geschwindigkeitskonstanten einwirken können.

Die Alkoholdehydrogenase kommt in verschiedenen tierischen Geweben vor. Ein Enzym, das wahrscheinlich der Leber- und Hefe-ADH ähnlich ist, wurde auch in höheren Pflanzen entdeckt < ANDERSSON (20), THUNBERG (114) >. In den Nieren < BATELLI und STERN (51,55), LELOIR und MUÑOZ (687) >, den Muskeln, besonders im Herzmuskel < LEHMANN (684) >, im Gehirn < HIMWICH und Mitarb. (508); CLARK und Mitarb. (198) > sowie in den Erythro- und Leukozyten < FLEISCHMANN und REVANI (342) > wurde die ADH gefunden. Die größten Mengen wurden aber in der Leber festgestellt < LUTWAK-MAN (738) >.

BONNICHSEN (113) gewann aus Pferdeleber pro kg Feuchtgewicht 1 g Enzym. Auf den Menschen übertragen würde das bedeuten, daß etwa 1,5 g ADH zur Verfügung stehen. Die Konzentration in der Leber liegt also in einem Bereich von 10^{-5} M (THEORELL und BONNICHSEN (113)). Wenn die ADH in Teilen der Leberzelle lokalisiert ist, muß ihre Konzentration hier noch höher sein. Auf die einzelnen Zellbestandteile soll sich das Apoferment in der Reihenfolge verteilen:

Kerne 15 %, Mitochondrien 23 %, Plasma 62 % (DIANZANI(235)).

73 g des Enzyms (,also ein Millimol, da das Molekulargewicht der Dehydrogenase 73 000 beträgt,) sind fähig, 150 mal 46mg Alkohol, also 6,9 g Alkohol, pro Minute umzusetzen. Um 8 g Alkohol pro Stunde zu oxydieren, müssen demnach 1,5 g ADH vorhanden sein. Diese Daten stimmen mit den experimentellen Erfahrungen bei der Alkoholverbrennung im Körper gut überein.

Als Maß für die Dissoziationsgeschwindigkeit des Enzym-Coenzym-Komplexes erwiesen sich bei der Überprüfung der kinetischen Gesetzmäßigkeiten die Geschwindigkeitskonstanten k_2 und k_3 am niedrigsten (HOCH, WILLIAMS und VALLEE (518); THEORELL und Mitarb. (113, 890)). Sie sind relativ unabhängig von der Substratkonzentration (HOCH und Mitarbeiter(518); HAYES und VELICK (479)). Der ADH- DPNH- Komplex besitzt eine kleinere Dissoziationskonstante als der ADH-DPN- Komplex. Dieser Unterschied macht die Gleichgewichtskonstante von der ADH- Konzentration abhängig (THEORELL und BONNICHSEN (113)). Die bei den Experimenten gefundenen Konstanten zeigen, daß 60 Moleküle Alkohol mit einem Molekül Aldehyd bei einem pH 7 im Gleichgewicht stehen. Wenn die Konzentration der Dehydrogenase in dem System niedrig ist, kann das Gleichgewichtsverhältnis sogar bis 10 000 zunehmen. Da der Acetaldehyd wesentlich rascher oxydiert wird als Äthanol und damit aus dem Gleichgewicht ausscheidet, verläuft der Prozeß in Richtung zum Aldehyd.

Die Trennung des ADH- DPN- Komplexes begrenzt die Reaktion mit Acetaldehyd genauso, wie die Zerlegung des ADH-DPNH-Komplexes für die Reaktionsgeschwindigkeit mit Alkohol als Substrat ausschlaggebend ist. Da die Spaltung dieser Verbindung die geschwindigkeitsbestimmende Stufe darstellt, mußte erwartet werden, daß die Wechselzahl von verschiedenen Alkoholen die gleiche ist. Dies wurde auch in Versuchen festgestellt, obwohl die Affinität für verschiedene Alkohole sehr unterschiedlich ist (THEORELL und BONNICHSEN (1133)).

Die ADH katalysiert nicht allein die Reaktion mit Äthanol; das Enzym ist ziemlich gruppenspezifisch und oxydiert einzelne Polyalkohole wie Sorbit, Dulcitol und Mannitol sowie eine große Anzahl primärer Alkohole und mehrere sekundäre Alkohole, welche in Ketone verwandelt werden. Tertiäre Alkohole bleiben hingegen unbeeinflusst. MÜLLER (808) stellte nach der Umsatzgröße nachstehende Reihenfolge auf, die weitgehend mit der von BARRON und LEVINE (45) sowie BATELLI und STERN (55) übereinstimmt: Äthyl-, Butyl-, Allyl-, n-Propyl-, sekundärer Propyl-, Amyl-, Isopropyl-, sekundärer Oktyl-, Isobutyl-, primärer Oktyl- und primärer Hexylalkohol. Eine Dehydrierung von Amyl- und Propylalkohol wurde auch von BERNHEIM und HANDLER (81), V.EULER und Mitarb. (309), LUTWAK- MAN (738) sowie THEORELL und BONNICHSEN (1133) beobachtet.

Die Reaktionsfähigkeit nimmt also mit steigender Länge der Kohlenstoffkette ab. Dieses Absinken der Aktivität hängt von der Verminderung der Elektronegativität der Carbinolgruppe ab. Hierbei macht lediglich der Methylalkohol wegen seiner geringen Molekülgröße eine Ausnahme (VAN EYS und KAPLAN (321)).

In vitro erreichten BARRON und LEVINE (45), LUTWAK- MAN (738) und RACKER (956) mit sehr hohen Fermentkonzentrationen auch einen Abbau von Methylalkohol und Äthylenglykol, welche, wie sekundärer Butylalkohol, nur eine geringe Affinität zum Enzym besitzen. Die lebende Zelle vermag jedoch nicht diese Alkohole umzusetzen. Neuerdings haben HOLZER, SCHNEIDER und LANGE (529) festgestellt, daß die von LEUTHARDT und WOLF (696, 1251) beschriebene, DPNH- abhängige Glycerinaldehydase mit der ADH identisch ist. Sie nehmen deshalb als eigentliches physiologisches Substrat für die Alkoholdehydrogenase der Leber den Glycerinaldehyd an. Die ADH spielt außerdem beim Sehvorgang eine gewisse Rolle, da nach den Befunden von BLISS (101) sowie von THEORELL und BONNICHSEN (1133) auch Vitamin A ein natürliches Substrat für das Enzym darstellt.

- B. Das Diphosphopyridinnucleotid wurde 1905 bei Untersuchungen über die alkoholische Gärung von HARDEN und YOUNG (461-463) entdeckt, als es ihnen gelang, den Hefesaft in ein Enzym und ein Coenzym zu trennen. Schon vorher hatten BUCHNER und Mitarb. (145, 147) sowie LEBEDEV (664) einen zellfreien Hefeextrakt hergestellt, der in der Lage war, die alkoholische Gärung von Zucker zu beschleunigen und PFEIFFER (928) war bei seinen Studien über die Ernährungsbedingungen des *Hämophilus influenza* ebenfalls auf diesen Faktor gestoßen.

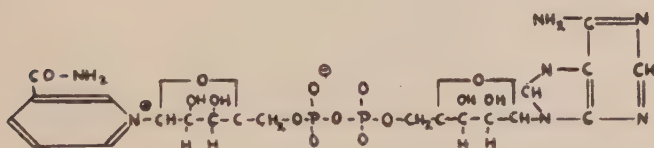
In Muskelauszügen erbrachte MEYERHOF (780) den Nachweis dieses Coenzym, das von VON EULER und MYRBÄCK (313) Cozymase genannt wurde. Als die Bedeutung von weiteren Coenzymen bei der alkoholischen Gärung erkannt wurde, schlug V. EULER (307) dafür dann die Bezeichnung Codehydrase I vor. Der Ausdruck Diphosphopyridinnukleotid wurde von WARBURG (1205) geprägt, der zusammen mit CHRISTIAN (1206-1209, 1214) auch das Triphosphopyridinnukleotid gefunden und dessen Zusammensetzung und Wirkungsweise aufgeklärt hatte.

Die enge Verwandtschaft dieser beiden Coenzyme wurde offenbar, nachdem viele gemeinsame Eigenschaften festgestellt wurden und ihre gegenseitige enzymatische Umwandlung glückte (v.EULER und Mitarb. (310), ADLER und Mitarb. (7)).

Reine Cozymase wurde von WARBURG und CRISTIAN (1210, 1211) sowie von v.EULER und SCHLENK (311, 314, 1005) aus Hefe isoliert und als Dinukleotid folgender Zusammensetzung identifiziert: 1 Molekül Adenin, 1 Molekül Nikotinsäuresamid, 2 Moleküle Phosphorsäure und 2 Moleküle D-Ribose.

Das Molekulargewicht beträgt 663,3 und die Summenformel der oxydierten Form ist $C_{21}H_{27}O_{14}N_7P_2$.

Strukturformel:



WALLENFELS und CHRISTIAN (1196) entwickelten 1952 ein einfacheres und schnelleres Verfahren, um kristallisiertes DPN in Form seines Chininsalzes zu gewinnen. DPN kommt in Mikroorganismen, Pflanzen und tierischen Organen vor und ist so lebensnotwendig, daß wahrscheinlich keine lebende Zelle das Coenzym entbehren kann (SCHLENK (1004)). Die Tabelle 5 gibt den Gehalt an Codehydrogenase I von verschiedenen Geweben wieder. Die Angaben stammen von ANFINSEN (22); AXELROD und Mitarb. (55, 36); BRADFORD und Mitarb. (131); BONSIGNORE (118); v.EULER und Mitarb. (8, 315, 316); JAKOBSON und KAPLAN (553); JANDORF (556); LEVITAS, ROBINSON und Mitarb. (699, 597); REINHOLD und Mitarb. (968); SCHLENK (1003); SULA (1108).

T A B E L L E 5

=====

pro g Frischgewicht	DPN µg pro g	DPNH
Hefe	700 - 1500	- 600
Muskel: Mensch	400	
Katze	430	
Leber: Ratte	600 - 1200	
Leberhomogenat: Ratte	110 - 420	150 - 197
Taube	436	252
Maus	438	122
Niere:		
Nierenhomogenat: Ratte	250	113
Blut: Mensch	45	15
Erythrocyten: Mensch	50 - 90	
Pferd und Ratte	100	
Retina: Rind	1700 - 4100	
Belegzellen des Katzenmagens	2000	
Gehirnhomogenat Ratte	160	53
Herzmuskelhomogenat Ratte	378	143

Die Mitochondrien der Leberzellen enthalten zwischen 2,0 und 5,7 μ DPN pro mg Protein < CHANCE und WILLIAMS (189); GLOCK und Mc LEAN (387); HOLTON, HÜLSMANN, MYERS und SLAZER (521); HUENNEKENS und GREEN (535); JACOBSON und KAPLAN (553); KLINGENBERG und SLENSZA (616); MALEY und LARDY (746) >. Nur etwa 20 bis 30 % des DPN liegen in der Leber in reduzierter Form vor < HOLZER, BUSCH und KRÖGER (523) >. HOLZER und Mitarb. (524) bestimmten in der Leber von Ratten ein Verhältnis zwischen DPN und DPNH von 2,6:1.

Die Cozymase wird in den Zellkernen durch eine Pyrophosphatase aus ATP und Nikotinamid-Mononukleotid unter Pyrophosphatabgabe synthetisiert und von hier aus verteilt < KORNBERG (628) >. Innerhalb der Zelle kann es sich wahrscheinlich frei bewegen < HOGEBOOM und SCHNEIDER (520) >. Die Bildung von Pyridinnukleotid aus Nikotinamid durch Erythrocyten von Menschen und Kaninchen wurde von HOFMAN (519) sowie von LEDERER und HANDLER (681), in der Leber von Mäusen durch LANGAN und SHUSTER (654) nachgewiesen. Eine rasche Entstehung von DPN in der Rattenleber beobachteten KAPLAN und Mitarb. (588) nach Injektion von Nikotinamid, 3-Acetylpyridin und von Pyridil-3-Methylcarbinol. Neuerdings wurde der Aufbau der Codehydrase I aus Nikotinsäure in menschlichen Erythrocyten und in der Leber von Mäusen und Ratten sowie in der Hefe festgestellt < PREISS und HANDLER (940-943) >. Als Reaktionsfolge ergibt sich dabei:

- 1.) Nikotinsäure + 5- Phosphoribose- 1- Phosphat $\longrightarrow$
Nikotinsäuremononukleotid + Pyrophosphat
- 2.) ATP + Nikotinsäuremononukleotid $\longrightarrow$ Nikotinsäure-
Adenin- Dinukleotid + Pyrophosphat
- 3.) Nikotinsäure- Adenin- Dinukleotid + Glutamin + ATP $\longrightarrow$
DPN + Glutamat + Adenylsäure + Pyrophosphat.

Die erste Reaktionsstufe wird von einem Enzym katalysiert, das nicht näher bekannt ist, sich aber von der Nikotinamid-mononukleotid- Phosphorylase unterscheidet. Die zweite Stufe wird durch die DPN- Phosphorylase von KORNBERG (628) vermittelt, während bei der Endreaktion die DPN- Synthetase mitwirkt. Da Zellsuspensionen sehr rasch Nikotinamid zu Nikotinsäure desaminieren < HUGHES und WILLIAMSON (536) > und radioaktives Nikotinamid innerhalb von 30 Minuten zu einer Erhöhung des Desamino- DPNC¹⁴- Gehaltes bei Mäusen führt LANGAN und SHUSTER (654) >, ist anzunehmen, daß die Verwertung von Nikotinamid über eine Hydrolyse zu Nikotinsäure erfolgt. Diese Befunde scheinen auch die Widersprüche zu lösen, die durch die Beobachtung entstanden, daß nach oraler Gabe von Nikotinsäure beim Menschen ein signifikanter Anstieg des Pyridinnukleotidgehaltes der Erythrozyten erfolgt, während Nikotinsäureamid in gleicher Dosierung keine Wirkung zeigt < HANDLER und KOHN (453); HOAGLAND und WARD (516) >. LECOQ (663a) glaubte allerdings, mit Gaben von Nikotinsäureamid und Adenin die klinischen Symptome der Alkoholintoxikation beeinflußt zu haben.

DPN ist reversibel reduzierbar. Das Redoxpotential wurde von BURTON (155) zu $E'_0 = 0,320 \text{ V}$ bestimmt. RODKY (979) gibt dagegen bei einem pH 7,0 und einer Temperatur von 30° C einen Wert von 0,318 V an. Sowohl die chemische < OHLMEYER (899) >, als auch die enzymatische Hydrierung mittels Dehydrogenase < BONNICHSEN (112); V. EULER (308) > führt zum Dihydroderivat DPNH, das neben der Nukleotidabsorption bei 260 m μ ein charakteristisches Absorptionsmaximum bei 340 m μ aufweist und in Lösung weiß fluoresziert. Die oxydierte Form des Coenzym bildet hingegen mit dem Protein keinen spektrophotometrisch identifizierbaren Komplex < THEORELL und CHANCE (1134) > .

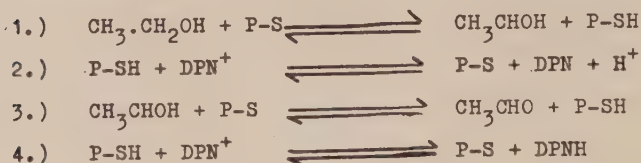
Schon WARBURG (1214) erkannte, daß die wasserstoffübertragende Komponente des Pyridincoenzym seine Nikotinamidhälfte darstellte. Während früher angenommen wurde, daß der Ort der Reduktion die d-Position am Nikotinamidkern sei (KNOX und GROSSMANN (621); KARRER und Mitarb. (591, 592)), konnten PULLMAN, SAN PIETRO und COLOWICK (946, 948) sowie LOEWUS, VENNESLAND und HARRIS (720) nachweisen, daß die Hydrierung an der Stelle 4 des Pyridinringes erfolgt. Diese Position scheint die größte positive Ladung zu tragen (BURTON und KAPLAN (156)).



Nach WALLENFELS (1195) soll nun bei der enzymatischen Reduktion der Wasserstoff wegen der Fixation der Cozymase am Eiweiß nur an der Außenfläche des Pyridinringes angesetzt werden können. Dies stimmt gut mit den stereometrischen Vorstellungen von FISHER und Mitarb. (357) und REISS (969) überein.

DPN ist als Coenzym bei über 30 bis heute bekannt gewordenen Dehydrogenasen wirksam. Seine wasserstoffübertragende Funktion wurde schon früh erkannt (V.EULER (306)). Wenn ein Enzym die Oxydation seines Substrates katalysiert, wird das Coenzym durch den Wasserstoff (H^+ und Elektron) aus dem Substrat reduziert. In der Allgemeinreaktion werden zwei Wasserstoffatome vom Substrat übertragen, aber diese werden einzeln übernommen und als Zwischenprodukt wird ein freies Radikal des Coenzym I gebildet. Gleichzeitig besteht ein begleitender Transport von zwei Elektronen (SCHELLENBERG und HELLERMAN (1001)).

Von verschiedenen Autoren wurde eine Beteiligung von Thiolgruppen bei der Wasserstoffübertragung durch DPN- abhängige Enzyme angenommen < BARRON und LEVINE (45); MACKINNON und WATERS (745) >. Danach wurde folgende Serie von Reaktionen vermittelt:



(P bedeutet Protein des Enzyms)

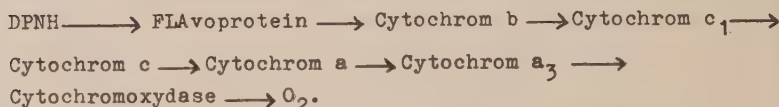
Gegen einen derartigen Mechanismus wurde von KAPLAN, COLOWICK und NEUFELD (587), LOEWUS und Mitarb. (719), FISHER und Mitarb. (337, 338) sowie VENNESLAND und WESTHEIMER (1168, 1222) eingewandt, daß Versuche mit Substraten, die mit Deuterium markiert waren, alle Mechanismen ausschließen, welche eine Ergänzung des Wasserstoffs aus dem Lösungsmittel zulassen. Ein derartiger Austausch würde aber wahrscheinlich stattfinden, wenn Thiolgruppen beteiligt sind. Sie hielten deshalb eine direkte Wasserstoffübertragung vom Äthanolmolekül auf das Protein und in einer folgenden Stufe vom Protein auf das Coenzym, ohne Zwischenschaltung einer anderen Gruppe, für wahrscheinlich. BARRON und LEVINE (45) begegneten diesem Argument mit dem Hinweis, daß bei enzymatischen Reaktionen Elektronen und Wasserstoffionen an der Oberfläche des Enzyms bleiben und so die Erscheinung eines direkten Transportes ergäben.

Welcher Mechanismus tatsächlich in Frage kommt, ist noch nicht exakt bewiesen, doch spricht vieles für eine direkte Wasserstoffübertragung. BURTON und KAPLAN (156) haben hierzu folgende Hypothese entwickelt und schematisch dargestellt:

Die ADH bindet sowohl das DPN als auch den Äthylalkohol und aktiviert sie. Unter dem Einfluß des Enzyms ionisiert das reduzierte Substrat und vereinigt sich mit dem oxydierten Coenzym, um eine Additionsverbindung zu bilden.

Aus dieser an das Ferment geketteten Additionsverbindung entsteht als Zwischenprodukt ein Übergangsstadium, das dann in das reduzierte Coenzym und das oxydierte Substrat zerfällt. Nun können die Reaktionsprodukte von der Enzymoberfläche abdissoziieren.

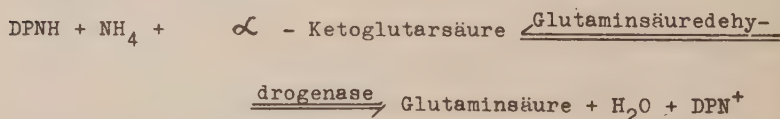
Das reduzierte Diposphopyridinnukleotid überträgt den Wasserstoff auf andere Systeme, so daß die aufgebaute oxydierte Form bereit steht, um erneut Wasserstoff aus einem anderen Alkoholmolekül aufzunehmen. Einer dieser Wasserstoffakzeptoren ist das Riboflavin enthaltende Atmungsferment Diaphorase < DEWAN und GRENN (234) >, das im Wechsel mit dem Cytochromsystem und durch Cytochromoxydase mit freiem Sauerstoff reagiert. Die Reaktionskette ist folgende:



Aber auch andere Systeme im intermediären Stoffwechsel sind in der Lage, das abdissoziierte DPNH zu reoxydieren. Hier kommt als Wasserstoffakzeptor besonders die Brenztraubensäure (BTS) in Betracht. Die Wasserstoffübertragung wird durch das Ferment Milchsäuredehydrogenase (MDH) katalysiert.



Beim Aufbau der Glutaminsäure in der Leber kann die α -Ketoglutar Säure in Gegenwart von NH_4 -Ionen den Wasserstoff übernehmen < WALLENFELS (1199) > .



Da die Leber über eine hohe Aktivität der Sorbitdehydrase verfügt < WILLIAMS- ASHMAN und BANKS (1243); HOLZER und Mitarb. (525) >, kann auch die Fruktose zur Aufnahme des Wasserstoffs dienen.



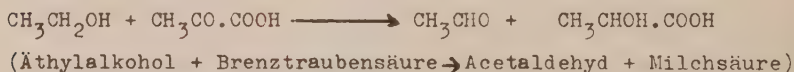
Sowohl von der Brenztraubensäure $\langle$ GREENBERG (412); LELOIR und MUNOZ (687); WESTERFELD und Mitarb. (1220) $\rangle$, als auch von der Fruktose $\langle$ JUST und HASSER (580); KLEIN (609); PLETSCHER und Mitarb. (931); STUHLFAUTH und NEUMAIER (1105) $\rangle$ ist bekannt, daß sie den Alkoholstoffwechsel beschleunigen. Man hat deshalb sogar angenommen, daß die Geschwindigkeit, mit welcher die Leber DPNH oxydieren kann, den zeitlichen Ablauf der Alkoholoxydation reguliert $\langle$ FLASCHEN-TRÄGER und LEHNARTZ (340); HELMREICH, GOLDSCHMIDT, LAMP-RECHT und RITZL (493) $\rangle$.

Der Geschwindigkeits- bestimmende Faktor im ADH- System ist aber, wie bereits erwähnt wurde, die Trennung des ADH- DPNH- Komplexes, so daß der Reoxydation von DPNH nur sekundäre Bedeutung zukommt. Kenntnisse über das Verhältnis $DPN^+ : DPNH$ in den Geweben des tierischen Organismus ermöglichen Einblicke in den Regulationsmechanismus des Stoffwechsels und lassen entsprechende Rückschlüsse auf die Stoffwechsellage zu $\langle$ HOLZER, GOLDSCHMIDT, LAMP-RECHT und HELMREICH (524) $\rangle$.

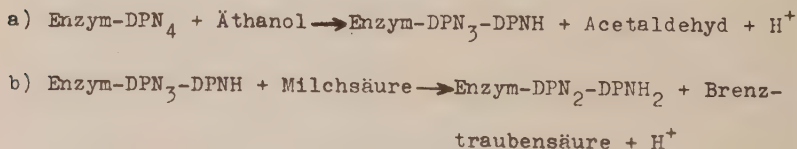
Ein Vergleich zwischen dem DPNH- Gehalt der Leber bei normalen Ratten vor und nach Alkoholfuhr zeigte, daß dieser unverändert blieb. Die DPN- Menge in den alkoholbelasteten Lebern waren aber wesentlich niedriger $\langle$ FORSANDER, RÄIHÄ und SUOMALAINEN (350) $\rangle$. Man kann sich deshalb vorstellen, daß der $DPN / DPNH$ - Quotient sich je nach den Fortschritten der Alkoholoxydation ändert $\langle$ FORSANDER und Mitarb. (350); SMITH und NEWMAN (1068) $\rangle$. Das Absinken des DPN- Gehaltes läßt darauf schließen, daß ein Teil der Cozymase in gebundener Form vorliegt und evtl. als ADH- DPNH- Komplex angestaut ist. Wenn nicht genügend Coenzym für den Alkoholabbau bereit steht, wird der Alkoholumsatz niedrig sein.

Dagegen könnte durch Freisetzung des DPN aus anderen Stoffwechselprozessen eine volle Ausnutzung der vorhandenen Alkoholdehydrase und damit ein höherer Umsatz erreicht werden. Gleichzeitig würde aber die Vermehrung des DPN- Gehaltes bei ausreichendem ADH- Angebot die Konzentration des ADH- DPN- Komplexes erhöhen und damit das Gleichgewicht der Alkoholydation auf die Seite des Acetaldehyds verschieben. Als Folge würde der ADH- DPNH- Komplex angereichert werden, was eine vorübergehende Beschleunigung der Abdissoziation des Enzym- Coenzymkomplexes verursachen würde, bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat. Dieser Mechanismus könnte wenigstens zum Teil die oxydationsfördernde Wirkung von Brenztraubensäure oder Fruktose erklären.

LELOIR und MUNOZ (687) sowie WESTERFELD und Mitarb. (1226) haben bei der Wirkung der BTS aber noch an einen anderen Mechanismus gedacht und eine gekoppelte Reaktion mit Äthylalkohol nach folgendem Schema vermutet:

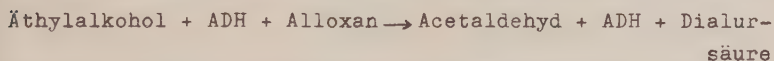


Nun haben neuerdings VAN EYS und KAPLAN (321) eine Beschleunigung des Milchsäureumsatzes in Gegenwart von Äthanol durch die Hefe- ADH beschrieben. Sie nehmen an, daß das Hefeenzym weniger spezifisch wirkt und damit auch die Milchsäure katalysiert, wenn eines seiner 4 DPN- Moleküle in reduziertem Zustand gehalten wird. Sie stellten den Prozep durch folgende Reaktionsstufen dar:



Die Additionsverbindung Enzym- DPN_3 - DPNH müßte also aktiver als die Milchsäuredehydrogenase oder die Fermentart Enzym- DPN_4 sein. Obwohl das gleiche Phänomen, allerdings in einem viel schwächeren Ausmaß, mit Isopropylalkohol festgestellt wurde, erscheint es dennoch fraglich, ob der umgekehrte Vorgang mit einer Steigerung des Äthanolabbaus durch einen ähnlichen Mechanismus möglich ist.

In diesem Zusammenhang interessiert auch, daß eine Anzahl von Substanzen die Cozymase in ihrer Eigenschaft als Wasserstoffakzeptor ersetzen können (DIXON und ZERFAS (266)), während dies das Coenzym II nicht vermag (BERNHEIM (80); V.EULER und Mitarb. (308,309); LUTWAK-MAN (736); QUIBELL (902)). In einer sorgfältigen Untersuchung wurde für Alloxan von DIXON und ZERFAS (266) folgende Reaktion dargestellt:



Die Wirkung wird verständlich, nachdem nachgewiesen wurde, daß diese Substanz mit Sulfhydrylgruppen reagiert (COOPER-STEIN und LAZAROW (206)). Der Unterschied zwischen DPN und Alloxan liegt in der geringeren Umsatzgröße des letzteren sowie in der Unfähigkeit, den biologischen Prozeß durch Verschiebung des Wasserstoffes auf das Riboflavin-enzym fortzusetzen. Obwohl BERNHEIM (80) sowie LUKENS (733) in Lebersuspensionen verschiedener Tiere einen rascheren Alkoholabbau in Gegenwart dieses Stoffes sahen, dürfte ein derartiger Prozeß in vivo kaum in Betracht kommen, weil Alloxan bei Körpertemperatur und physiologischem pH sehr rasch zersetzt wird (PATTERSON, LAZAROW und LEVEY (918)).

Grundsätzlich könnte eine Beschleunigung der geschwindigkeitslimitierenden Reaktion durch eine Veränderung der Konstante k_2 selbst ausgelöst werden. Versuche von THEORELL, NYGAARD und BONNICHSEN (1129,1135) über Einflüsse des Ionenmilieus auf die Ferment- Coferment- Dissoziationsverhältnisse eröffnen hier neue Gesichtspunkte.

So konnte festgestellt werden, daß Anionen auf zwei verschiedene Bindungsstellen für DPN, nämlich auf das Pyrophosphat - und das Pyridinzentrum einwirken und mit Chlorid k_2 vergrößert wird. Als Ursache für die Steigerung der katalytischen Reaktion des ADH- DPN- Alkoholkomplexes nehmen diese Autoren Effekte auf die dielektrische Konstante durch Änderungen der Verteilung der Ladung an der Oberfläche des Enzyms an.

Als dritte Möglichkeit für eine Beschleunigung der Alkoholyoxydation kommt eine Umgehung der geschwindigkeitsbegrenzenden Reaktion durch einen anderen Prozeß in Betracht, der den ADH- DPNH- Komplex reoxydiert. LEUTHARDT und WOLF (697, 698) machten unter der Vorstellung einer Alkoholumsatzsteigerung durch die Bereitstellung eines Wasserstoffakzeptors darauf aufmerksam, daß die Leber eine Fermentaktivität enthält, die reversibel Glycerinaldehyd mit DPNH zu Glycerin reduziert. Da D-Glycerinaldehyd als obligat durchlaufenes Abbauprodukt der Fruktose in der Leber nachgewiesen wurde (LEUTHARDT und Mitarb. (698)), wurde angenommen, daß diese Reaktion für den Fruktoseeffekt auf den Alkoholstoffwechsel verantwortlich sei. Nun ist die Entstehung von Glycerin bei der alkoholischen Gärung eine lang bekannte (PASTEUR (917)) und industriell genutzte Tatsache (CONNSTEIN und LÜDECKE (203)), und die Bildung aus Triose unter Beteiligung des reduzierten Coenzym I wurde einer Glycerinaldehyddehydrogenase zugeschrieben (SCHLENK (1004)). Nach Untersuchungen von HOLZER, SCHNEIDER und LANGE (529) sind die in der Leber vorhandene Glycerinaldehyddehydrogenase und die ADH identisch. Daraus ergibt sich, daß der beim Fruktoseabbau entwickelte Glycerinaldehyd direkt mit dem ADH- DPNH- Komplex in Reaktion tritt und ohne Abdissoziation des Cofermentes zur Reoxydation des gebundenen DPNH führt (HOLZ 3 und SCHNEIDER (528)). Das Gleichgewicht der Gleichung

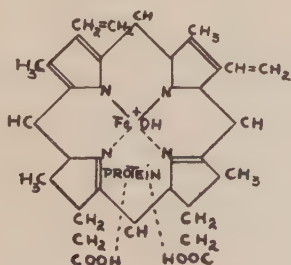
$$\text{ADH- DPNH} + \text{Glycerinaldehyd} \rightleftharpoons \text{ADH- DPN}^+ + \text{Glycerin}$$
liegt stark zugunsten der rechten Seite (WOLF und LEUTHARDT (1251)).

Neben der ADH führt auch die in der Leber vorhandene

C. Katalase zur Oxydation von Alkohol. Der Name dieses Enzyms stammt von LOEW (716), welcher ebenso wie JACOBSON (552) erkannte, daß die von TRENARD (1126, 1127) beobachtete Spaltung des Wasserstoffsperoxyds durch tierische und pflanzliche Gewebe der Wirkung dieses Ferments zuzuschreiben war. Schon WARBURG (1204) wies auf den für die Aktivität notwendigen Eisengehalt hin und seine Angaben wurden von HENNICH (496) bestätigt. STERN (1083, 1084) bewies eindeutig, daß die von ZEILE und HELLSTRÖM (1262) festgestellte Hämatinverbindung in der Katalase Protohämin IX ist.

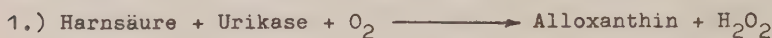
In kristalliner Form wurde diese Peroxydase zuerst von SUMNER und DOUNCE (1110 - 1112) aus Ochsenleber dargestellt und später auch aus dem Blut (HERBERT und PINSENT (500)) sowie aus der Leber des Menschen (BONNICHSEN (111)) gewonnen. Sowohl im Knochenmark als auch in der Leber wird dieses Enzym gebildet (THEORELL und Mitarb. (1131)). Es kommt praktisch in allen Lebewesen vor. Bei höheren Tieren und beim Menschen wird es im gesamten Körper gefunden, tritt aber in den Erythrocyten, in der Leber und in den Nieren sowie im Fettgewebe in besonders großen Mengen auf (ZEILE (1261)). Es gibt zweifellos verschiedene Katalasen mit unterschiedlichem Gehalt an Hämatin und Verdohämatin. Auch hinsichtlich ihres Apoenzyms bestehen bei den einzelnen Arten deutliche Differenzen (LEMBERG, NORRIE und LEGGE (688, 689); SUMNER, DOUNCE und FRAMPTON (1113)).

Die Katalase, deren Strukturformel folgendermaßen dargestellt werden kann,

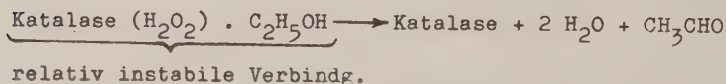
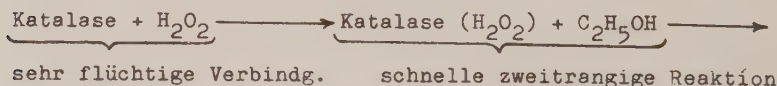


hat ein Molekulargewicht von 250 000.

Sie gehört zu den wirksamsten Fermenten und besitzt eine Wechsellzahl von 500 000. Das pH- Optimum liegt bei 6,8. Indem es Wasserstoffsperoxyd, das bei bestimmten Reaktionen im Organismus gebildet wird, in molekularen Sauerstoff und Wasser zerlegt, übt es eine Schutzfunktion auf die lebende Zelle aus. Der Wirkungsmechanismus wurde von SUMNER (1103) und CHANCE (165) aufgeklärt. KEILIN und HARTREE (596, 598) beobachteten, daß die Katalase in der Lage ist, Wasserstoff-speroxyd zu verwenden, um Äthylalkohol zu Acetaldehyd zu oxydieren, wobei H_2O_2 zu Wasser reduziert wird. Das allgemeine Schema für diese Reaktion ist z.B. folgendes:



In Analogie zur Peroxydasereaktion bildet die Katalase mit dem Wasserstoffperoxyd einen Komplex. Dieser bindet den Alkohol und oxydiert ihn (CHANCE (166)). Konzentrationen von Alkohol und Katalase, welche im Vergleich zur Peroxydmenge hoch sind, begünstigen diese Reaktion (CHANCE (167)). Eine derartige Situation dürfte physiologischerweise auch vorherrschen. Die kinetischen Vorgänge wurden ebenfalls von CHANCE (165, 167) untersucht. Er betrachtet folgende Prozesse als wahrscheinlich:

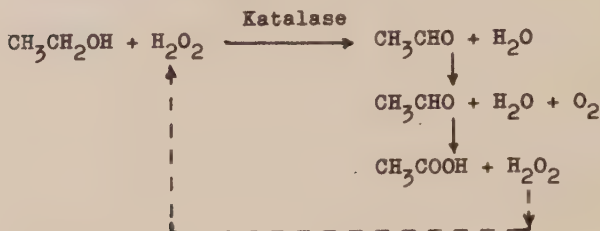


Auf ähnliche Weise werden auch andere Alkohole umgewandelt, jedoch besitzen Methyl- und Äthylalkohol die gleiche Umsatzgeschwindigkeit, während die Oxydationsgröße für Propylalkohol nur 1/60tel und für Butylalkohol sogar nur 1/500tel beträgt (CHANCE (166)).

Sind Methyl- und Äthylalkohol gleichzeitig im Organismus vorhanden, so bewerben sich beide gleichzeitig um das Katalasesystem. Große Mengen des einen Alkohols drängen dann die Oxydation des anderen zurück (AGNER und BELFRAGE (10); BARTLETT (46) und ZATMAN (1260)). Dieses Verhältnis wurde bereits zur Behandlung der Methanolvergiftung mit Erfolg ausgenutzt (ROE (980)).

Methanol wird aber durch die Alkoholdehydrogenase nicht angegriffen (CHANCE (185)). Da der Methylalkohol nur 1/5 tel der Abbaugeschwindigkeit von Äthanol aufweist, kann angenommen werden, daß maximal höchstens 20 % des Äthylalkohols durch die Katalase oxydiert wird. Mit Rücksicht auf die Elimination von unverändertem Alkohol dürfte der Anteil der Katalase am Verbrennungsvorgang tatsächlich noch geringer sein (BARTLETT (46)). Dementsprechend tritt bei Hunden, Ratten und Mäusen durch eine Hemmung der Katalase mittels Aminotriazol kaum eine Veränderung des Äthanolstoffwechsels auf (NELSON und Mitarb. (818)). Im Gegensatz zu JACOBSEN (549, 550) vertrat BARTLETT (47) sogar die Ansicht, daß die Katalase in vivo nicht wirksam sei. Sein Beweis stützte sich jedoch hauptsächlich auf die Meinung, daß die Alkoholoxydation von der Dosis nicht beeinflußt wird. Leber und Nierengewebe sind reich an Katalase und an Enzymen, welche die Fähigkeit besitzen, direkt mit Sauerstoff zu reagieren, z.B. Urikase, d- Aminosäureoxydase und Transaminasen. Im allgemeinen sind aber die Substrate für diese Enzyme im Organismus nicht in Konzentrationen vorhanden, die eine Oxydation von größeren Mengen Alkohol ermöglichen (JAKOBSEN (549)). Eine einzige Ausnahme stellt der Acetaldehyd dar, der durch Xanthinoxidase zu Essigsäure unter Bildung von Wasserstoffsuperoxyd abgebaut wird. Der bei der Alkoholoxydation entstehende Aldehyd vermehrt dann den Vorrat für die primäre Oxydationsreaktion.

Auf diese Weise kommt folgender Kreisprozeß zustande
 (KEILIN und HARTREE (539)):



Im Gegensatz zur ADH ist der Abbau des Alkohols durch das Katalasesystem konzentrationsabhängig. Dies erklärt eventuell die geringe Abflachung der Blutalkoholkurve im absteigenden Schenkel, deren Neigung bei hohen Konzentrationen stärker als bei niedrigen ist (JACOBSEN (549)). Das Katalasesystem soll nach LEDERMANN (632) eine stoffwechselmäßige Verwendung des Alkohols nicht zulassen.

II. Reaktionsstufe: Oxydation von Acetaldehyd zu Essigsäure.

Eine Reihe wichtiger Tatsachen beweist, daß der Acetaldehyd ein Stoffwechselprodukt des Alkoholabbaus darstellt. In Untersuchungen mit Gewebsschnitten oder Gewebsbrei kann Acetaldehyd als Reaktionsprodukt isoliert werden (BATELLI und STERN (55) ; DEWAN (233) ; LUTWAK-MAN (738)) und mit allen gereinigten Enzymsystemen erscheint Acetaldehyd als primäres Oxydationserzeugnis des Äthanolis. Auch in vivo wird im Blut während des Alkoholstoffwechsels Acetaldehyd gefunden. Dort hat ihn, ebenso wie im Urin, STEPP (1080) als erster und später FABRE (323) sowie GEE und CHAIKOFF (375) nachgewiesen. Positive Befunde hatten außerdem NEWMAN (836) bei Hunden, LARSEN (658) bei Katzen und Kaninchen, HALD und JACOBSEN (446) beim Menschen, ebenso SKELTON, Mc CONKEY und GRANT (1004) , SUPNIEWSKI (1116) , STOTZ (1024) sowie WESTERFELD, STOTZ und BERG (1221).

Die Konzentration nimmt nach BARTLETT und BARNET (48) sowie HALD und JACOBSEN (446, 549, 550) bei hohem Blutalkoholspiegel zu. Ähnliche Resultate wurden auch von ASMUSSEN, HALD und LARSEN (29), HALD, JACOBSEN und LARSEN (446) sowie von HINE, BURBRIDGE, MACKLIN, ANDERSON und SIMON (153, 510) erhoben. Gegen Ende des Alkoholabbaus vergrößert sich das Verhältnis von Äthanol zum Acetaldehyd, das sonst 60 : 1 beträgt, zuungunsten des Alkohols. Der Körper vermag also den Aldehydspiegel über das physiologische Maß hinaus zu erhöhen (FORSTER (352)).

Wird Alkohol Tieren gegeben, die mit Antabus vorbehandelt wurden, so steigt die Acetaldehydkonzentration um das Zweibis Zehnfache stärker an, als dies bei unbehandelten der Fall war (HALD, JACOBSEN und LARSEN (446, 448, 551), HINE und Mitarb. (509); LESTER und GREENBERG (693); Mc LEOD (733); NEWMAN und PETZOLD (850)). Dabei entspricht der Umfang genau den Größen, die aus der Alkoholelimination errechnet wurden (JACOBSEN und LARSEN (551)).

Wenn der Umsatz des Äthylalkohols mit Hilfe von Insulin oder Brenztraubensäure beschleunigt wird, wächst die Acetaldehydmenge ebenfalls (STOTZ, WESTERFELD und BERG (1095), WESTERFELD und Mitarb. (1221) sowie SUPNIEVSKI (1116)).

Während JACOBSEN (548, 549) den Acetaldehyd nicht für ein normales Stoffwechselprodukt hielt, gab STOTZ (1094) an, daß er gewöhnlich in einer Menge von 0,025 mg % (0,02 - 0,04 mg %) im Blut vorhanden ist und daß er aus Glykogen entsteht. Diese Ansicht wurde von ASMUSSEN, HALD und LARSEN (29) bestätigt und KLEIN und KORZIS (63) haben in guter Übereinstimmung einen Durchschnittswert von 0,023 mg % ermittelt. FORSTER (352) gibt dagegen 40 - 130 γ % als physiologischen Bereich an.

Nach BORNSTEIN und PANTKE (126) kann glykogenfreie Hundeleber Acetaldehyd aus Fruktose, Alanin, Dioxyceton und Brenztraubensäure bilden.

Der Entstehungsmechanismus ist aber noch nicht völlig geklärt. Eine Entwicklung aus Brenztraubensäure durch Decarboxylierung wäre durchaus denkbar.

Der Abbauweg des Acetaldehyds kann sich mehrfach gabeln. So zeigten STOTZ, WESTERFELD und BERG (1925), daß Acetaldehyd und Brenztraubensäure in Gewebszubereitungen bei Anwesenheit von Diphosphothiamin unter Bildung von Acetoin reagieren.



Dieser Weg dürfte nach GREENBERG (412) in vivo nur eine geringe Rolle spielen.

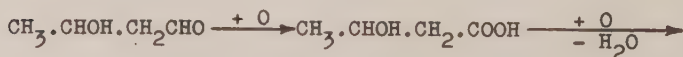
Theoretisch können auch zwei Moleküle Acetaldehyd über ihre Aldehydgruppen zu Acetoin kondensieren,



oder sich zu Aldol vereinigen.

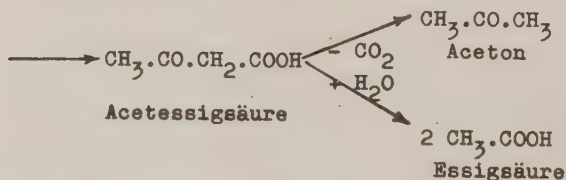


Auf diese Weise vermag dann die Leber, wie sich in Durchströmungsversuchen ergab, über die Acetessigsäure < MASUDA (739); FORSANDER und Mitarb. (350) > Ketonkörper < FRIEDMANN (360) > wie Aceton zu bilden.



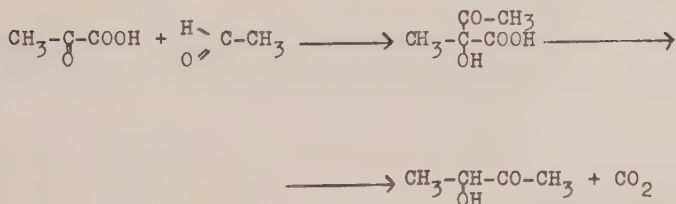
Aldol

B-Oxybuttersäure



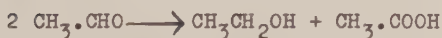
In ihrer Hydrolyse zur Essigsäure besteht hier aber noch eine weitere Möglichkeit für die Umwandlung der Acetessigsäure.

Auch die Anlagerung von Acetaldehyd an die Brenztraubensäure unter Bildung von α - Oxy- α -methylacetessigsäure, die dann in Acetoin und Kohlendioxyd gespalten werden könnte, wurde von KRAMPITZ (630) sowie NAHM und DIRSCHERL (844) in Betracht gezogen.



Von der Herzmuskelcarboxylase wird jedoch die Oxymethylacetessigsäure nur sehr langsam decarboxyliert, so daß sie als Zwischenprodukt im Acetaldehydstoffwechsel nicht in Betracht kommt, falls man nicht der "nascierenden Form" eine besondere Reaktivität zuschreiben will < DIRSCHERL und HOFERMANN (242) >.

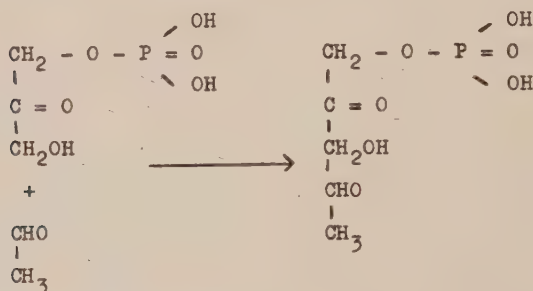
Durch die Canizzaroreaktion ist außerdem eine Oxydoreduktion zwischen zwei Molekülen Acetaldehyd zur Essigsäure gegeben, wobei der Prozeß zu Äthanol zurückführt.



Nach WIELAND und JENSEN (242), die sich eingehend mit der Frage des Acetaldehydabbaus beschäftigten und einen erheblichen Umsatz in der Niere feststellten, erfolgt dieser Vorgang der Umwandlung auf anaerobem Weg, wobei das Vorhandensein der Aldehydmutase notwendig war. In Gegenwart von Sauerstoff tritt jedoch die Bildung von Alkohol zurück und es wird dann vermehrt Essigsäure produziert. Acetaldehyd hemmt nun die weitere Umwandlung der Essigsäure, so daß diese das Endprodukt des aeroben Umsatzes darstellt.

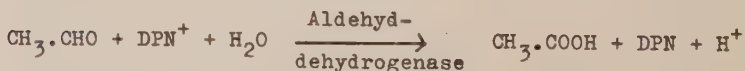
Für den Alkoholabbau ist die Niere aber unwesentlich, da dieses Organ kaum ADH besitzt, wie auch der klassischen Mutasetätigkeit keine größere Bedeutung im Acetaldehydstoffwechsel zukommt, da der Alkohol während des Aldehydumsatzes nicht gebildet wird < WESTERFELD, STOTZ und BERG (1221); JACOBSEN (549) > .

Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Kondensation von Acetaldehyd mit der Dioxyacetonphosphorsäure zum Methyltetraphosphat < MEYERHOF (782) > ,



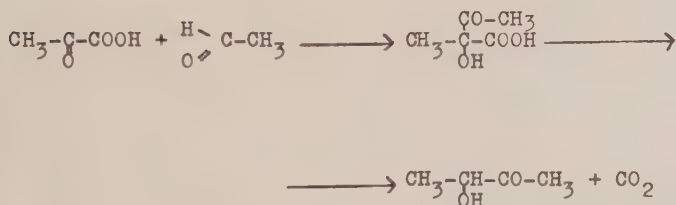
wie auch die Bildung von Acethylphosphat, Acetylglutathion und Acetyl- Coenzym A erwähnt werden muß.

Offensichtlich kann aber Acetaldehyd unter Mitwirkung der Aldehyddehydrogenase und von Diphosphopyridinnukleotid direkt und irreversibel zur Essigsäure dehydriert werden < RACKER (959) > .



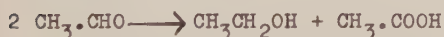
Acetaldehyd wird sehr rasch im Organismus oxydiert, jedoch ist die Umsatzgeschwindigkeit im Gegensatz zum Alkohol von der jeweiligen Gewebskonzentration abhängig < JACOBSEN (549) > und die Abbaugröße sinkt um die Hälfte ab, wenn die Dosis, die einen maximalen Umsatz gewährleistet, auf ein Viertel vermindert wird < HALD, JACOBSEN und LARSEN (449) > .

Auch die Anlagerung von Acetaldehyd an die Brenztraubensäure unter Bildung von α - Oxy- α -methylacetessigsäure, die dann in Acetoin und Kohlendioxyd gespalten werden könnte, wurde von KRAMPITZ (630) sowie NAHM und DIRSCHERL (844) in Betracht gezogen.



Von der Herzmuskelcarboxylase wird jedoch die Oxymethylacetessigsäure nur sehr langsam decarboxyliert, so daß sie als Zwischenprodukt im Acetaldehydstoffwechsel nicht in Betracht kommt, falls man nicht der "nascierenden Form" eine besondere Reaktivität zuschreiben will < DIRSCHERL und HOFERMAN (242) >.

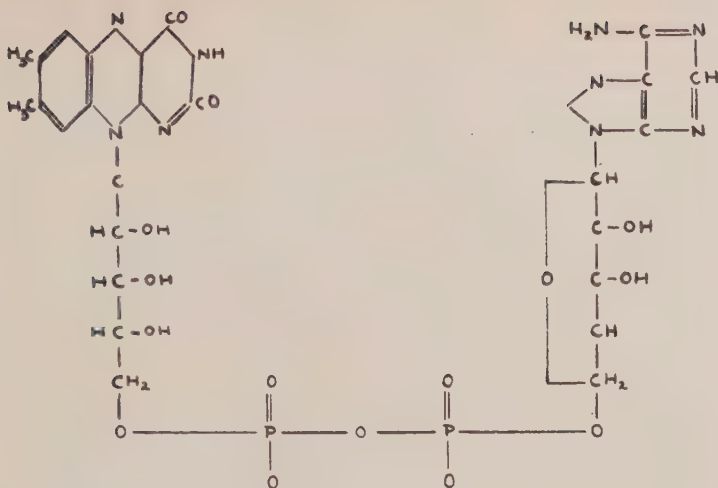
Durch die Canizzaroreaktion ist außerdem eine Oxydoreduktion zwischen zwei Molekülen Acetaldehyd zur Essigsäure gegeben, wobei der Preß zu Äthanol zurückführt.



Nach WIELAND und JENSEN (1242), die sich eingehend mit der Frage des Acetaldehydabbaus beschäftigten und einen erheblichen Umsatz in der Niere feststellten, erfolgt dieser Vorgang der Umwandlung auf anaerobem Weg, wobei das Vorhandensein der Aldehydmutase notwendig war. In Gegenwart von Sauerstoff tritt jedoch die Bildung von Alkohol zurück und es wird dann vermehrt Essigsäure produziert. Acetaldehyd hemmt nun die weitere Umwandlung der Essigsäure, so daß diese das Endprodukt des aeroben Umsatzes darstellt.

Das zuerst entdeckte Glied dieser Gruppe ist die
a) Xanthinoxydase, welche 1902 von SCHARDINGER (337-338) in der Milch gefunden wurde und von BURIAN (154) ihren Namen erhalten hatte. Ein Flavoprotein mit gleichen qualitativen Eigenschaften wurde aus Schweineleber isoliert < CORRAN, DEWAN, GORDON und GREEN (211); GORDON, GREEN und SUBRAHMANYAN (402) >. Die Identität der beiden Enzyme und ihre Wirksamkeit auf Aldehyde wurde von BOOTH (119, 120), BASU und MUKHERJEE (49), DIXON und Mitarb. (251, 254), LEMBERG und Mitarb. (690) sowie MICHLIN und Mitarb. (787) erkannt. Die Xanthinoxydase der Leber unterscheidet sich aber von jener der Milch durch eine geringere Wirkung auf Aldehyde und durch ihre Empfindlichkeit gegen Hemmstoffe < RICHERT und Mitarb. (971); GORDON und Mitarb. (402) >.

Das Ferment katalysiert reversibel die Oxydation von Hypoxanthin und Xanthin zur Harnsäure < GREEN (410); DIXON und THURLOW (253); MORGAN und Mitarb. (799) >. Außerdem werden mehrere Purine und über 30 Aldehyde aktiviert < BOOTH (120, 121); COOMBS (204); MORGAN und Mitarb. (799) >. Reduziertes Coenzym I kann ebenfalls durch das Enzym oxydiert werden < BALL (39) >. Acetaldehyd wird unter direkter Verwendung von Sauerstoff in Essigsäure umgewandelt. Beim Menschen wurde bisher nur in der Leber Xanthinoxydase festgestellt < RICHERT und WESTERFELD (972) >. Bei einzelnen Tierarten wurde sie aber auch in den Blutzellen nachgewiesen < BLAUCH und KOCK (100) >. Ihr Molekulargewicht berechnete BALL (39) mit 74 000 und die Michaeliskonstante für Aldehyd beträgt 0,062 M < BOOTH (121) >. Flavin- Adenin- Dinukleotid wurde von WARBURG und CHRISTIAN (1211) sowie von CORRAN und Mitarb. (211) als prosthetische Gruppe erkannt und von CHRISTIE, KENNER und TODD (195) synthetisiert.



Nach HORECKER und HEPPEL (552) ist dieser Nukleotidgehalt des Enzyms proportional zu seiner Aktivität. Wasserstoff-superoxyd, das bei der Oxydation des Aldehyds zur Säure entsteht, hemmt das Enzym, wenn das Peroxyd nicht durch Katalase zerstört wird (THURLOW (1143)). KEILIN und HARTREE (596) beobachteten eine gekoppelte Reaktion, wenn Äthylalkohol und Katalase zu einem Gemisch von Hypoxanthin und Xanthinoxidase gegeben wurde, wobei eine Oxydation des Alkohols zu Acetaldehyd erfolgte.

b.) Aldehydoxydase: KNOX (620) konnte aus Kaninchenlebern ein Flavoprotein gewinnen, das keine Wirkung auf Xanthin oder DPNH ausübte, hingegen die Aldehyd- und Chininoxidation katalysierte. Dieses als Quininoxidase bezeichnete Ferment ist identisch mit der Aldehydoxydase (SUMNER und SOMERS (1116)), die bereits 1940 von GORDON, GREEN und SUBRAHMANYAN (402) aus Schweineleber und später von CARPENTER (161) aus Pferdeleber isoliert worden war.

Das Enzym ist mit einer Hämatinkomponente verbunden und enthält ebenso wie die Xanthinoxydase neben dem Flavin-Adenin- Dinukleotid eine Farbgruppe <CORRAN und Mitarb. (211), GORDON und Mitarb. (402) und MAHLER und Mitarb. (741) sowie THEORELL (1130)>. Auch in den Reaktionsverhältnissen der beiden Enzyme besteht eine deutliche Ähnlichkeit. Während die Xanthinoxydase bei verschiedenen, nicht verwandten Substanzen aktiv ist, zeigt die Aldehydoxydase eine strenge Gruppenspezifität und das gesamte Flavin kann, im Gegensatz zum "SCHARDINGER- Enzym", durch Aldehyd reduziert werden. Bei der Aldehydoxydase sind Sulfhydrylgruppen an der Reaktion beteiligt, während dies bei der Xanthinoxydase zweifelhaft ist <GORNALL, BARDAWILL und DAVID (406)>. Beide Fermente sind Molybdänproteine und weisen die gleiche Art der Metallbindung auf; jedoch ist die Xanthinoxydase gegen metallbindende Stoffe unempfindlich <MAHLER und Mitarb. (741); RICHERT und WESTERFELD (973)>. Die durch Molybdän katalysierte Reaktion macht die Gegenwart von anorganischem Phosphat erforderlich. Sauerstoff scheint der natürliche Wasserstoffakzeptor zu sein <MAHLER und Mitarb. (741); THEORELL (1130)>.

Nur etwa 15 bis 20 % der Aldehydoxydation in der Leber entfällt auf die DPN- unabhängigen, Molybdän- enthaltenden Fermente <RICHERT und WESTERFELD (974)>.

Aldehydmutase: 1910 beobachteten BATELLI und STERN (53,54,56) eine Dismutation von Acetaldehyd und Salicylaldehyd durch Gewebspräparate. PARNAS (916) nannte das bei dieser Cannizzaro- Reaktion beteiligte Enzym Aldehydmutase. Während WIELAND (1241) noch annahm, daß die Mutase mit der Xanthinoxydase identisch sei, konnten V.EULER und BRUNIUS (312) sowie später DIXON und LUTWAK- MAN (247,252,736) nachweisen, daß das Ferment Cozymase benötigt. RACKER (968) zeigte schließlich, daß die Aldehydmutase ein Gemisch aus zwei Enzymen, nämlich der Alkoholdehydrogenase und der Aldehyddehydrogenase darstellt.

. Die DPN - abhängigen Dehydrogenasen.

- a) Aldehyddehydrogenase: 1934 fanden CORRAN und Mitarb. (211) in der Schweineleber Enzyme, die Aldehyd oxydierten, aber keine Flavoproteine waren. Zehn Jahre später gelang es RACKER (955) aus Ochsenleber ein Enzym zu isolieren, das mit DPN und Acetaldehyd reagierte. Dieses Enzym wurde Aldehyddehydrogenase genannt und von GRAHAM (409) charakterisiert. Es kommt beim Menschen hauptsächlich in der Leber, aber auch in den Erythrocyten vor (MATTHIES (761)). Das Ferment besitzt wie die ADH und die Triosephosphatdehydrogenase (TPDH) funktionelle SH-Gruppen, die das Coenzym an das Protein binden, aber auch noch andere Funktionen ausüben (KOEPE, BOYER und STUHLBERG (624); STOPPANI und MILSTEIN (1093)). Ionen wie K^+ , Rb^+ und in geringem Maße auch NH_4^+ sollen das Enzym aktivieren (BLACK (98)). Von der Aldehyddehydrogenase werden neben Acetaldehyd noch eine Reihe weiterer Aldehyde katalytisch gespalten (BLACK (98); RACKER (955); SCHLENK (1004); SANDMAN und MILLER (993)). Der Reaktionsmechanismus ist folgender:



Im Gegensatz zur Dehydrierung von Alkohol durch die ADH scheint die Umwandlung des Acetaldehyds irreversibel zu sein (RACKER (955)), da das Gleichgewicht anscheinend zu weit auf der Säureseite liegt (DIXON (248)). Der Wasserstoff des reduzierten Diphosphopyridinnukleotids wird auf dem Weg über die Diaphorase und das Cytochromsystem auf molekularen Sauerstoff übertragen. Außerdem ist eine gekoppelte Reaktion mit Brenztraubensäure möglich. Das Produkt dieser Oxydoreduktion ist Essig- und Milchsäure.

b) Triosephosphatdehydrogenase (TPDH) :

⟨Glycerinaldehyddehydrogenase, oxydierendes Gärungsferment⟩

Eine Oxydation von Acetaldehyd durch Triosephosphat- Dehydrogenase wurde zuerst von HARTING (473) und unabhängig davon auch von NYGAARD und SUMNER (889) beobachtet. Dieses Enzym wurde 1939 von WARBURG und CHRISTIAN (1212) aus Hefe und später von CORI, SLEIN und CORI (207, 208), DIXON und CAPUTTO (249) sowie BÜCHER und Mitarb. (67) aus Muskeln und von RACKER und KRIMSKI (950) aus dem Gehirn in kristalliner Form gewonnen. Es kommt in den meisten, wenn auch nicht in allen Zellen vor ⟨SUMNER und SOMERS (1115)⟩ und wurde von LANG und SIEBERT (653) in den Zellkernen nachgewiesen. Im Kaninchenmuskel wurde die Enzymkonzentration mit über 300 mg pro 100 g bestimmt ⟨CORI, SLEIN und CORI (208)⟩ und etwa 7 - 10 % des Muskelproteins bestehen aus diesem Ferment ⟨NYGAARD und SUMNER (889)⟩. Nach Applikation verschiedener Aminosäuren vollzieht sich deren Einbau in das Enzymmolekül beim Kaninchen innerhalb 30 Minuten ⟨SIMPSON (1059)⟩. Triosephosphatdehydrogenase besitzt einige gemeinsame Eigenschaften mit der Leberaldehyddehydrogenase von RACKER ⟨NYGAARD und SUMNER (889)⟩, wirkt aber spezifisch auf d(+) 3- Phosphoglycerinaldehyd und hat eine transacetylierende Wirkung ⟨HARTING und VELICK (475)⟩. Sie katalysiert außerdem noch die Reaktion mit einer Anzahl aliphatischer Aldehyde ⟨NYGAARD und SUMNER (889); HARTING und VELICK (473, 474); RACKER (955)⟩. Das pH- Optimum liegt zwischen 8,6 und 9,0 ⟨CORI und Mitarb. (208); BEISENHERZ und Mitarb. (67); NYGAARD und SUMNER (889)⟩ und das Molgewicht wurde zwischen 120 000 und 140 000 angegeben ⟨TAYLOR (1121); DANDLIKER und FOX (215)⟩. Glutathion fungiert als prosthetische Gruppe des Enzyms ⟨RACKER und KRIMSKY (958, 959)⟩. Arseniat und Phosphat üben eine stimulierende Wirkung aus, sind aber nicht für die Reaktion erforderlich ⟨HARTING und VELICK (474); NYGAARD und SUMNER (889)⟩.

Von den vier funktionellen SH- Gruppen, auf die zum Beispiel Antabus einwirkt (ACKERMANN und POZER (11); NYGAARD und SUMNER (889)) und die durch Schwermetallionen blockiert werden können (RAPKINE (963)), sind zwei unmittelbar für die Enzymwirkung notwendig (HALSEY (451)). Diese Schwefelwasserstoffgruppen vermitteln die Haftung des Substrats am Enzym (NYGAARD und SUMNER (889)).

Wie bei der Triose ist DPN der Wasserstoffakzeptor (HARTING und VELICK (474)). Die Untersuchungen mit Hemmstoffen lassen auf einen Enzym- DPN- Komplex mit zwei Molen Diphosphopyridinnukleotid schließen (CORI, VELICK und CORI (209); VELICK (1166)).

In Gegenwart von Phosphat tritt eine reversible oxydative Phosphorylierung von Acetaldehyd zu Acetylphosphat ein (HARTING und VELICK (474); NYGAARD und SUMNER (889)). Diese Reaktion wurde zuerst von STADTMAN und BARKER (1077) beschrieben. Dabei entsteht als Zwischenprodukt eine Acetyl- Enzymverbindung (HARTING und VELICK (475)), wobei die Energie der Dehydrierung des Aldehyds zur Säure primär in einer S- Alkyl- Bindung gespeichert wird (HOLZER (527); BURTON und STADTMAN (167)). Der allgemeine Wirkungsmechanismus des Enzyms wurde von BÜCHER und GARBADE (150), HOLZER (527), OESPER (897) und RACKER und KRIMSKY (633, 957, 959, 960) dargestellt.

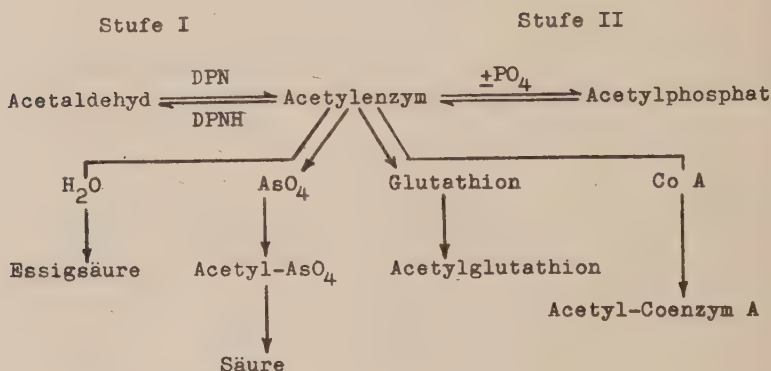
Nach SEGAL und BOYER (1032) sind folgende Reaktionsstufen anzunehmen:

- 1.) $\text{RCHO} + \text{HS- Enzym- DPN}^+ \rightleftharpoons \text{RCHOH- S- Enzym- DPN}^+$
- 2.) $\text{RCHOH- S- Enzym- DPN}^+ \rightleftharpoons \text{RCO- S- Enzym- DPNH} + \text{H}^+$
- 3.) $\text{RCO- S- Enzym- DPNH} + \text{DPN}^+ \rightleftharpoons \text{RCO-S- Enzym-DPN}^+ + \text{DPNH}$
- 4.) $\text{RCO- S- Enzym- DPN}^+ + \text{HR}' \rightleftharpoons \text{RCOR}' + \text{DPNH} + \text{H}^+$

Gesamtreaktion: $\text{RCHO} + \text{DPN}^+ + \text{HR}' \rightleftharpoons \text{RCOR}' + \text{DPNH} + \text{H}^+$

Hierbei bedeutet HR' einen Akzeptor (z.B. Phosphat), auf den die Alkylgruppe übertragen werden kann.

Die oxydative Phosphorylierung von Acetaldehyd und die verschiedenen Acetyl- übertragenden Reaktionen, die durch die Dehydrogenase katalysiert werden, lassen sich mit Einschluß einer Acetyl- Enzymverbindung als gemeinsames Zwischenprodukt in der Formel von HARTING und VELICK (475) wiedergeben:



Trotz der Vielzahl der Reaktionsmöglichkeiten, der starken Affinität der rohen TPDH für niedrige Acetaldehydkonzentrationen und der großen Enzymmenge im Körper ist es noch ungewiß, ob dieser Abbauweg physiologisch eine Rolle spielt (HARTING und VELICK (473, 474); NYGAARD und SUMNER(483)) Der Weg über Acetyl-Coenzym A und Acetylphosphat wäre aber deshalb von Bedeutung, weil BRADY und GURIN (132) zeigten, daß in Leberstückchen von Ratten der Acetaldehyd eine bessere Vorstufe für Fettsäuren darstellt als Essigsäure und KLEIN (610) auf die Rolle von Acetyl- Coenzym A bei der Biosynthese von Cholesterol und Fettsäuren besonders hingewiesen hat.

Sonstige Fermente beim Aldehydabbau.

- a) Auch Aldolase, die im Kohlenhydratstoffwechsel wirkt, ist fähig, mit der aus Fruktosediphosphat entstehenden Dioxy-acetonphosphorsäure eine Kondensation von Aldehyden zu vermitteln (MEYERHOF und Mitarb. (782, 785, 786)). Unter diesen Verhältnissen wird aus Acetaldehyd Methyltetrosephosphat gebildet (MEYERHOF (781)). Das von MEYERHOF und Mitarb. (783-786) sowie von HERBERT und Mitarb. (499) isolierte und von WARBURG und CHRISTIAN (1213) kristallisierte Enzym besitzt bei einem Molekulargewicht von etwa 150 000 und einem pH von 7,6 eine Wechselzahl von 1670 (TAYLOR, GREEN und CORI (1122)). Das Ferment kommt praktisch in allen Zellen, hauptsächlich aber in den Muskeln vor (MEYERHOF (781) ; LUBIN und WESTERFELD (728)). Der Typ der Reaktion und die Bedeutung der Aldolase im Schicksal des Acetaldehyds ist noch weitgehend ungeklärt (LUBIN und WESTERFELD (728)). LEUTHARDT und WOLF (697) haben die Vermutung ausgesprochen, daß die Kondensation von nicht phosphorylierten Aldehyden mit Phosphodioxyacetonphosphat in Muskelextrakten durch die 1-Phosphofruktaldolase erfolgt.
- b) Carboxylase: Als letztes Enzym kommt beim Acetaldehydumsatz noch die Carboxylase in Betracht. Dieses Ferment wurde von NEUBERG und KARCZAG (824) entdeckt. AUHAGEN (31-33) konnte als aktive Faktoren Magnesiumionen und einen organischen Bestandteil nachweisen, der Cocarboxylase genannt wurde. Nachdem SIMOLA (1053) gezeigt hatte, daß der Cofaktor Vitamin B₁-Wirkung besaß, gelang es LOHMANN und SCHUSTER (723), diesen in kristalliner Form zu isolieren und als Pyrophosphat des Vitamins aufzuklären. KUBOWITZ und LÜTTGENS (634) stellten außerdem fest, daß das Enzymprotein Diphosphothiamin enthält.

Carboxylase stellt zwar in erster Linie ein Enzym der Pflanzenzelle dar, ist aber auch im tierischen Gewebe weit verbreitet und reichlich in den Muskeln vorhanden (VENNESLAND (1167); LUBIN und WESTERFELD (720)).

Die hauptsächliche Funktion des Fermentes beruht in der Decarboxylierung der Brenztraubensäure (BTS) zu Acetaldehyd bei der alkoholischen Gärung der Kohlenwasserstoffe. Dieser zuerst von NEUBAUER und FROMHERZ (822) vermutete Prozeß wurde von NEUBERG und KORCZAG (824) nachgewiesen. Die Umkehr dieser Reaktion wurde zwar von CARSON und Mitarb. (174) mittels der Isotopenmethode aufgezeigt, jedoch war die Ausbeute so gering, daß die Carboxylierung des Aldehyds zur Brenztraubensäure physiologisch bedeutungslos ist.

NEUBERG und HIRSCH (823) beobachteten nun, daß bei der Vergärung von Zucker nach Zusatz von Aldehyden eine unverzweigte Kohlenstoffkette geknüpft wird. Die Struktur des auf diese Weise entstandenen Ketonalkohols klärten NEUBERG und OHLE (827, 828) als 1-Phenylacetylcarbinol auf. HIRSCH (513) sowie NEUBERG und SIMON (829) stellten eine analoge Bildung von Acetylmethylcarbinol aus Brenztraubensäure und Acetaldehyd in der Hefe fest und GREEN und Mitarb. (411), JAGANNATHAN und SCHWEET (554) sowie STOTZ und Mitarb. (1098) sahen die gleiche Reaktion im tierischen Gewebe.

Der Mechanismus der Acetoinentstehung wurde von NEUBERG und OHLE (827, 828) in der Hefe und von BERG und WESTERFELD (72) im Schweineherzmuskel untersucht. Die anfängliche Auffassung, daß ein eigenes Ferment, die "Carboligase", für die Alcylobildung erforderlich sei, konnte durch Arbeiten von DIRSCHERL (239, 241, 244) und LANGENBECK und FAUST (657) widerlegt werden, nachdem auch eine Trennung von carboligatischer und carboxylatischer Wirkung nie geglückt war (TANKO und MUNK (1117); SINGER und PENSKY (1060, 1061); JUNI (519)).

Schließlich wurde die von BERRY und STOTZ (85) sowie von SMITH und HENDLIN (1068) angenommene Beteiligung von Coenzym A bei der Acetoinbildung ausgeschlossen (DIRSCHERL und PÜTTNER (243)).

Carboxylase decarboxyliert also zusammen mit der Apocarboxylase Brenztraubensäure. Dabei wird "nascierender" Acetaldehyd frei, der sich dann mit einem ebenso entstandenen, oder einem aus anderen Stoffwechselprozessen stammenden Acetaldehydmolekül zu Acetoin kondensiert (LUBIN und WESTERFELD (728); LANGENBECK und FAUST (657)).

Als Zwischenprodukt bei der ersten Stufe des Abbaus der Brenztraubensäure wurde die Bildung eines Acetaldehyd-Enzyms oder Acetaldehyd-Coenzym angenommen (JUNI (579)).

Im Gegensatz zur Hefe (JUNI (579)) sind zwar tierische Gewebe (GREEN und Mitarb. (411)) ebenso wie Pflanzen (TOMIYASU (1146)) in der Lage, allein aus Acetaldehyd Acetoin herzustellen, jedoch tritt dieser Prozeß nur unter extremen Bedingungen, wie hohen Konzentrationen von Aldehyd und Enzym, auf (DIRSCHERL und PÜTTNER (243)).

Da die Umsatzgeschwindigkeit des Acetaldehyds nicht merklich abnimmt, wenn die Acetoinbildung vermindert wird (LUBIN und WESTERFELD (728)), dürfte diese keine wichtige Abbaustufe im Acetaldehydstoffwechsel darstellen. Hierfür spricht neben den Befunden von GREENBERG (412), der während des Alkoholstoffwechsels keine Acetoinbildung sah, auch die Tatsache, daß bei Thiaminmangel zwar die Acetoinbildung deutlich absinkt und nach Zufuhr von Diphosphothiamin wieder normalisiert wird (STOTZ, WESTERFELD und BERG (1095)), der Acetaldehydstoffwechsel aber nur geringfügig beeinflusst wird, während die Äthanoloxydation überhaupt keine Beeinträchtigung erfährt (LUBIN und WESTERFELD (728)). Nur vom Acetoin-bildenden Enzym ist aber bekannt, daß es ein Diphosphothiamin-Protein ist.

Obwohl Muskeln eine gute Quelle für die Carboxylase sind, scheinen sie größere Mengen von Acetoin aus Acetaldehyd nur dann zu bilden, wenn ein anderer Weg, der hauptsächlich in der Leber lokalisiert ist, nicht beschritten werden kann. Daß aber die Leber, die ebenfalls Acetoin aus Acetaldehyd zu produzieren vermag, auf diese Weise den Aldehyd umsetzt, ist deshalb unwahrscheinlich, weil Hepatektomiestudien zeigten, daß dieses Organ keine wichtige Rolle im Acetoinstoffwechsel spielt (LUBIN und WESTERFELD (72)). Für die Oxydation des Acetaldehyds ist aber die Leber der wichtigste Ort (HALD, JACOBSEN und LARSEN (44)). Zwar kann in anderen Geweben, außerhalb dieses Organs, besonders im Muskel, ebenfalls Acetaldehyd abgebaut werden, jedoch ist deren Tätigkeit wesentlich geringer und größere Mengen Aldehyd werden nicht verwertet. So verzögert die Eviszeration bei Katzen die Ausscheidung von intravenös infundiertem Acetaldehyd um das vier- bis fünffache (LUBIN und WESTERFELD (72)) und an künstlich durchströmten, isolierten Rattenlebern fanden HALD und Mitarb. (44) noch etwa 3/4 bis 4/5 des Umsatzes von den Gesamttieren.

Beide der bekannten, reichlich in der Leber vorhandenen Enzyme wandeln Acetaldehyd in Essigsäure um. Von den Mechanismen, die durch das Flavoprotein oder das DPN-Enzym vermittelt werden, ist aber das letztere begünstigt. Hierauf weist die Beobachtung von STRITTMATTER und BALL (109) hin, daß die Oxydation von Acetaldehyd durch rohe Leberextrakte oder durch Lebermitochondrien (WALKENSTEIN und WEINHOUSE (119)) Diphosphopyridinnukleotid benötigt. Auch die Tatsache, daß einer Acetaldehydgabe ein Anstieg des Milchsäurespiegels im Blut folgt (KNOOP und JOST (61); COLLAZO und MORELLI (202)), bestätigt diese Annahme und läßt gleichzeitig auf eine gekoppelte Oxydoreduktion zwischen Brenztraubensäure und Acetaldehyd schließen.

Ungefähr 65 % des abgebauten Aldehyds können als Säure wieder festgestellt werden und praktisch die gesamte Säure, die aus Acetaldehyd gebildet wird, ist Essigsäure <LELOIR und MUÑOZ (687)>. Der Rest von gut 30 % wurde nicht mehr aufgedeckt. Acetaldehyd kann wahrscheinlich doch noch andere Reaktionen eingehen.

Verschiedene Arzneimittel sind in der Lage, die Oxydation des Acetaldehyds zu hemmen. Am bekanntesten ist das Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus). Bei der Anwendung dieses Präparates kommt es zur Anhäufung von Acetaldehyd <HALD und LARSEN (450); NEWMAN (836)> bis zum Zehnfachen des Normalen <HALD und JACOBSEN (446, 551)>. Die Hemmung wird bei steigenden Aldehydkonzentrationen geringer. Eine vollständige Ausschaltung der Oxydation tritt aber nicht ein und der Umbau gewinnt bei hohen Aldehydansammlungen im Körper seine ursprüngliche Größenordnung wieder. Mit diesen Befunden in vivo stimmen die Resultate von KJELDGAARD (607) bei Untersuchungen mit der Aldehydoxydase von KNOX gut überein. Eine Unterdrückung der Oxydation sämtlicher Aldehyde wurde bereits bei Konzentrationen des Antabus von 1 : 10 000 000 gefunden. Die Forschungen legten den Schluß nahe, daß zwischen Antabus und Acetaldehyd eine Konkurrenz um das Ferment besteht. Auch PORTHEINE (936) postuliert eine Blockade der Aldehydoxydase. Von GRAHAM (409) wurde die Wirkung auf die RACKER'sche Aldehyddehydrogenase überprüft. Er kam zu ähnlichen Ergebnissen wie KJELDGAARD (607). Es gelang ihm, den Einfluß durch steigende Diphosphopyridinnukleotidzufuhr teilweise aufzuheben. Daraus folgerte er, daß Antabus mit der Cozymase I um die aktiven Zentren des Enzyms konkurriert. Reduziertes Glutathion und relativ große Mengen Ascorbinsäure vermochten den hemmenden Effekt aufzuheben.

Aus den experimentellen Daten errechnete GRAHAM (400) die Affinität des Enzymproteins für die untersuchten Substanzen und stellte fest, daß die Affinität für Tetraäthylthiuramdisulfid annähernd das Fünzigfache von der für das DPN und das Dreihundertfünzigfache der Affinität für Acetaldehyd beträgt.

RICHERT, VAN DER LINDE und WESTERFELD (371) studierten den Einfluß von Antabus auf die Xanthinoxydase der Leber. Etwa 50 %ige Hemmung wurde bei Konzentrationen von 1 : 4000 und 1 : 40 000 erzielt. Diese Werte liegen wesentlich höher als die bei den Versuchen von KJELDGAARD und GRAHAM und reichen fast aus, um eine Reihe anderer Enzyme zu hemmen. Da die Zufügung von Methylenblau zu den Reaktionsansätzen nicht nur die oxydierende Wirkung von Xanthinoxydase einschränkte, sondern auch den Einfluß von Antabus aufhob, nahmen die Autoren an, daß Tetraäthylthiuramdisulfid keinen Effekt auf die Dehydrierung durch Xanthinoxydase entfaltet, aber daß es die Reoxydation des reduzierten Enzyms durch freien Sauerstoff verhindert.

III. Umwandlung der Essigsäure.

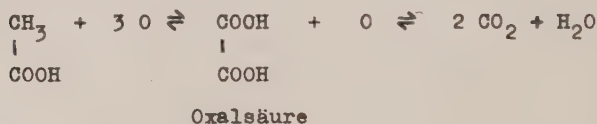
Als zweites Oxydationsprodukt entsteht beim Alkoholabbau aus dem Acetaldehyd Essigsäure. Während nach Alkoholgaben POHL (333) keine Erhöhung der flüchtigen Säuren im Harn sah und auch HIMWICH et al. (308) sowie FRIEDEMANN und KIMECIAK (364) keine Anreicherung von Essigsäure nachwiesen, was DRURY und WICK (266) durch den raschen Umsatz erklärten, stellte STERN und BATELLI (1065) einen Abbau des Äthanolis in Essigsäure durch die ADH in Gewebssbrei und LELOIR und MUÑOZ (687) in Leberschnitten fest.

Den einwandfreien experimentellen Beweis für den Übergang des Alkohols in Essigsäure erbrachte BERNHARD (78, 79) mit Hilfe der Deuteriummethode. Er verfütterte an Kaninchen mit "schwerem Wasserstoff" markierten Äthylalkohol ($\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OD}$) gleichzeitig mit Sulfanilamid und fand im Harn etwa $\frac{1}{3}$ des Deuteriums in einer Acetylverbindung wieder.

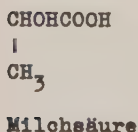
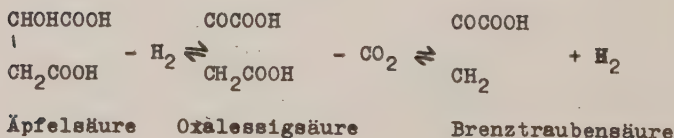
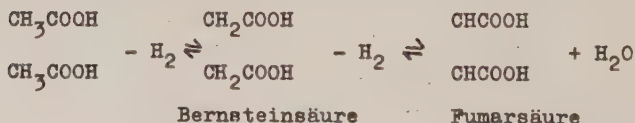
Die in der Leber gebildete Säure wird aber zum größten Teil nicht in der Leber verwertet, sondern durch das Blut in andere Gewebe, wie die Muskulatur, transportiert und dort weiter umgesetzt. Diese Ansicht über die Partialoxydation wurde zuerst von LUNDGAARD (735) vertreten und gründet sich auf Ergebnisse an künstlich durchströmten, isolierten Lebern. Beim Verschwinden des Alkohols wurde nämlich weniger Sauerstoff verbraucht, als zur Totaloxydation des Äthanols notwendig war. Die Annahme wurde weiter bestärkt durch die Tatsache, daß die Alkalireserve des Blutes bei den Versuchen absank und auf das Entstehen eines sauren Zwischenproduktes hinwies. Schließlich ergab sich auch wirklich eine beträchtliche Vermehrung von Säuren im Perfusionsblut. Die Alkalireserve stieg wieder an, wenn der Alkohol aus dem Blut eliminiert war. Da bei Durchströmungsversuchen der hinteren Extremitäten innerhalb von zwei Stunden (- nach Reizung der Muskulatur sogar nach 30 Min. -) die nach Perfusion der Leber im Blut angereicherten Ketonkörper verschwanden und der Sauerstoffverbrauch dabei auf das Vierfache des Grundumsatzes anstieg, durfte angenommen werden, daß die Essigsäure in der Muskulatur das gleiche Schicksal erleidet wie die Ketonkörper. Nach LELAIR und MUÑOZ (687) wird mehr als die Hälfte des Alkohols in Essigsäure überführt. BARTLETT und BARNET (48) zeigten überdies, daß mehr als 90 % des radioaktiven Kohlenstoffes in der ausgeatmeten Luft innerhalb von 10 Stunden nach der Gabe von markiertem Alkohol als $C^{14}O_2$ festgestellt werden kann. Bei gleichzeitiger Zufuhr von anderen Stoffwechselprodukten, z.B. Brenztraubensäure, wurde die Ausscheidung von $C^{14}O_2$ wesentlich verzögert.

Dies steht nicht im Gegensatz zu der Feststellung, daß die erste Stufe der Alkoholoxydation mit Brenztraubensäure beschleunigt werden kann und dürfte in einer verzögerten Oxydation der aus dem Alkohol gebildeten Säure seine Erklärung finden, denn Essigsäure wird ebenso als eine Zwischenstufe im normalen Stoffwechsel gebildet. Wenn nun die allgemeinen Stoffwechselprozesse zunehmen, wird die Essigsäure aus dem Alkoholabbau mit dem Azetat aus anderen Stoffwechselreaktionen vereinigt und die Oxydation wird daher verzögert.

Die Essigsäure könnte nun entweder direkt über Oxalsäure in CO_2 und H_2O übergehen

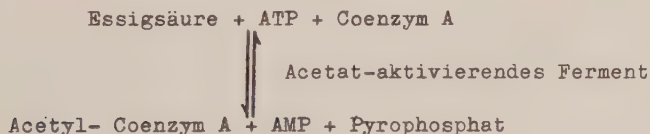


oder aber über Bernsteinsäure und Oxalsäure einen Abbau zu Brenztraubensäure und Milchsäure durchmachen.

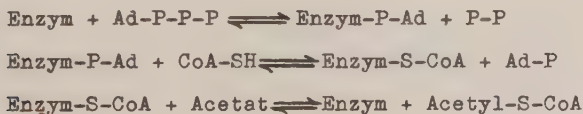


Nach WIELAND und JENSEN (¹²⁴²) wird die Essigsäure anaerob im Organismus nicht abgebaut. Längsgestreifte Muskulatur veratmete die Essigsäure nicht; sie wurde dagegen sehr rasch von den Nieren umgesetzt. Der aerobe Abbau der Essigsäure kann nach diesen Forschern durch Malonat gehemmt werden. Da die Succinodehydrase, die den oxydativen Abbau der Bernsteinsäure katalysiert, durch Malonat beeinflußt wird, lag die Folgerung nahe, daß der Abbau der Essigsäure seinen Weg über die Bernsteinsäure nimmt. Damit würde letzten Endes der Alkoholumsatz erneut über die Brenztraubensäure und die Milchsäure in den normalen Kohlenhydratstoffwechsel einmünden.

Eine metabolische Verwertung der Essigsäure erfordert aber zuerst unter Energieaufwand eine Aktivierung durch Umwandlung in die S - Acetylverbindung des Coenzym A $\langle \text{OCHOA}(\text{494}) \rangle$. Hierzu ist ATP (Adenosintriphosphat) erforderlich. Die Reaktion wird durch das Acetat-aktivierende Ferment nach der folgenden Gleichung katalysiert $\langle \text{LIPMAN und Mitarbeiter (194, 717)} \rangle$; BEINERT und Mitarbeiter (⁶⁶) :

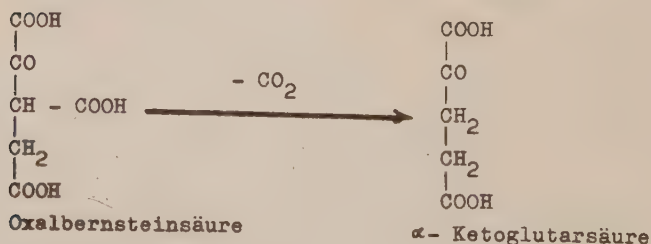
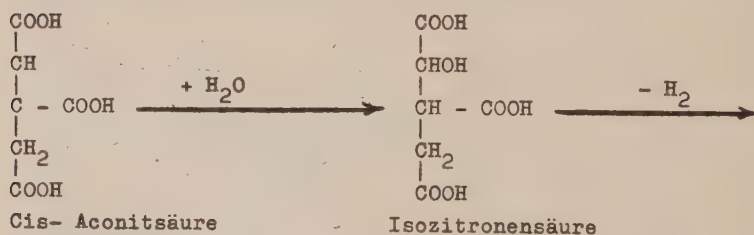
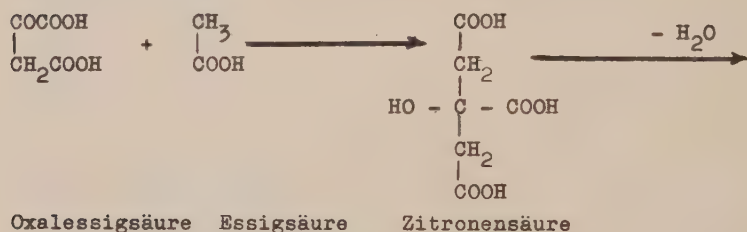
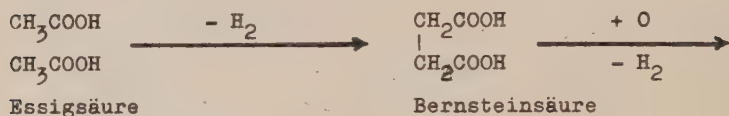


Als Reaktionsmechanismus wurde von LIPMAN (⁷¹⁷) folgendes Schema vorgeschlagen:



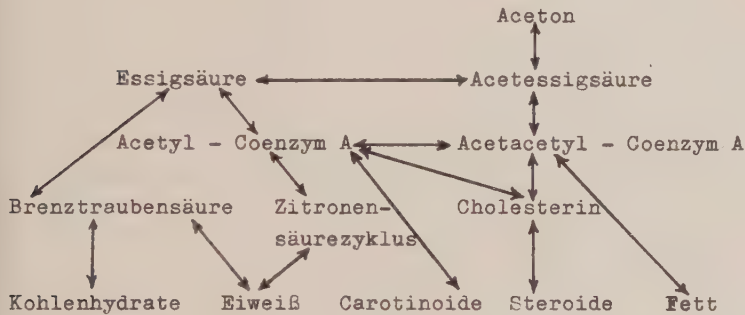
(Ad-P-P-P = Adenosintriphosphat;
Ad-P = Adosinmonophosphat;
P-P = Pyrophosphat)

Mit Hilfe von acetyliertem Vitamin B₁ kann die aktivierte Essigsäure über die Oxalessigsäure auch zur Zitronensäure aufgebaut werden. Damit gewinnt der Alkohol indirekt Beziehung zur α-Ketoglutarinsäure, welche durch Aminierung den Anschluß an die Proteine gewinnt.



Die Acetylübertragung durch das Coenzym A erweist sich immer mehr als eine der grundlegenden Reaktionen des Intermediärstoffwechsels.

Durch das Schema wird die zentrale Stellung der aktivierten Essigsäure im Stoffwechsel deutlich gemacht:



Damit gewinnt der Alkohol eine enge Beziehung zum gesamten Stoffwechsel, denn erst nach dem Durchlaufen des Krebszyklus wird CO_2 aus der Essigsäure freigelegt.

Obwohl LUNDEGAARD (735) bei Perfusionsversuchen mit Alkohol in der Leber von Katzen keine Ketonämie nachweisen konnte, darf doch angenommen werden, daß unter besonderen Umständen Ketonkörper entstehen. So stellte FORSANDER, RÄIHÄ und SUOMALAINEN (350) bei der Verbrennung von Äthanol eine Steigerung der Acetoacetatbildung fest, welche besonders bei hungernden Tieren ausgeprägt war. Schon BLIXENKRONE - MÖLLER (402) hat auf den gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen dem Glykogengehalt der Leber und der Bildung von Ketonkörpern hingewiesen und HELMREICH und Mitarbeiter (494) machten auf die Abhängigkeit vom DPNH- Gehalt der Leber aufmerksam; je weniger DPNH die Leber enthielt, desto größer war die Ketonkörperbildung.

Im Hunger nimmt nach den Feststellungen dieser Autoren der Diphosphopyridinnukleotidegehalt erheblich ab, wie ja auch der Glykogengehalt dabei reduziert wird. Da bekannt ist, daß Alkohol die Ketonkörperbildung aus anderen Stoffen vermindert (NEUBAUER (821) ; WARMING-LARSEN (1215)), ist mit aller Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die vermehrte Acetessigsäure aus dem Äthanol über Essigsäure und Acetyl- Coenzym A entsteht.

Einflüsse auf den Alkoholstoffwechsel.

=====

Eine große Anzahl von Forschern hat sich mit dem Einfluß der Ernährung auf den Alkoholstoffwechsel beschäftigt. Die beobachteten Senkungen der Blutalkoholkurve sind aber hauptsächlich auf Resorptionsveränderungen zurückzuführen. Aus der Vielzahl der angenommenen Faktoren bleiben nur wenige übrig, die sich tatsächlich auf die Alkoholverbrennung direkt auswirken.

Fasten:

1936 bemerkte LE BRETON (671, 673 - 675), daß fastende Ratten den zugeführten Alkohol nur halb so schnell oxydierten wie die Kontrolltiere und LELOIR und MUÑOZ (687) machten ähnliche Beobachtungen an Leberschnitten. Eine Umsatzverminderung im Hunger stellten auch DONTCHEFF (261), HEGSTED, VITALE und DI GIORGIO (482), MIRSKI und NELSON (793), NEWMAN (832) sowie STAUB (1078a) fest und lediglich HULPIEU, COLE und SMOLENSKI (538) sahen keine Änderung der Blutalkoholkurve. Nach IJIRI (544) ist die Resistenz der Organe gegen Alkohol im Hunger herabgesetzt.

Nachdem VIRTANEN (1171) gezeigt hatte, daß bei Mangelnahrung zunächst der Gehalt an nicht lebensnotwendigen Enzymen schwindet, nahmen VITALE, DI GIORGIO, Mc GRATH, NAY und HEGSTED (1172) als Ursache für die verringerte Alkoholverbrennung einen Verlust der erforderlichen Leberenzyme an. STUHLFAUTH (1102) dachte dabei besonders an eine Abnahme der ADH-Menge. Später wiesen VITALE und Mitarb. (1172) auf Veränderungen des Coenzymgehaltes hin. HELMREICH und Mitarb. (494) fanden auch nach längerer Fastenzeit im Tierversuch ein Absinken der Summe von oxydierter und reduzierter Co-dehydrodrase I. Ihre Befunde standen in qualitativem Einklang mit den Ergebnissen von GLOCK und Mc LEAN (388) sowie JEDEIKIN und WEINHOUSE (558) und wurden von HOLZER und Mitarb. (523), FORSANDER und Mitarb. (360) sowie von SMITH und NEWMAN (1068) bestätigt.

Die von LAVES (659) sowie von BECK und JOHANNISMEIER (68) beschriebene Erhöhung von β bei Dystrophikern ist nach den Untersuchungen von MANZ (749) durch Störungen der Resorption und des Verteilungsgleichgewichtes infolge von Abströmen des Alkohols in Ödemflüssigkeit oder sonst verändertes Körpergewebe hervorgerufen.

Kohlenhydrate:

Daß Kohlenhydrate die Blutalkoholkurve senken, ist erst seit BORNSTEIN und LOEWY (124) sowie GREMELS (425) bekannt. WIDMARK (1234, 1236, 1237) und LE BRETON (665) lehnten noch ausdrücklich jede Wirkung ab. Schon SOUTHGATE (1073) dachte jedoch an eine Umsatzänderung, als er nach Nahrungszufuhr einen flacheren Kurvenverlauf sah und DONTCHEFF (262) sowie BERG und Mitarb. (71) bemerkten, daß Versuchstiere bei hoher Kohlenhydratdiät eine größere Abbaugeschwindigkeit aufwiesen und daß bei hungernden Tieren der verzögerte Alkoholstoffwechsel durch eine Glukosegabe wieder normalisiert werden konnte. ELBEL (297) und SEIFERT (1037) wiesen noch auf Resorptionsverzögerungen sowie auf Änderungen des Verteilungsgleichgewichtes des aktiven Wassergehaltes hin. CARPENTER und LEE (167, 168) fanden jedoch ein schnelleres Verschwinden des Alkohols aus der Expirationsluft.

Während nach Traubenzucker allein (ELBEL (292, 293)) keine beschleunigte Verbrennung beobachtet und von VITALE und Mitarb. (1173) sogar eine Verlangsamung angenommen wurde, trat bei gleichzeitiger Insulinzufuhr doch ein Effekt auf (CLARK und MORRISSEY (197, 198) ; GOLDFARB, BOWMAN und PARKER (399, 400) ; SCHLICHTING (1008)). Jedenfalls verläuft die Alkoholoxydation unabhängig vom Blutzuckerspiegel (CLARK und MORRISSEY (197) ; HULPIEU, COLE und SMOLENSKI (538) ; KLEIN (609) ; LOOMIS (727)), solange nicht ein Insulinmangel besteht (BICKEL (89) ; KANAI (583)), denn selbst gewaltsam erzeugte Hyper- oder Hypoglykämie vermochte nicht die Abbaugeschwindigkeit zu verändern (CHAPHEAU (190-192)). Einen wesentlichen Einfluß auf die Alkoholverbrennung übt Glukose allein jedoch nicht aus.

Hingegen beschrieben GREMELS (425) und KLEIN (609) eine beträchtliche Beschleunigung des Alkoholumsatzes nach Rohrzucker und bestätigten damit die Befunde von BORNSTEIN und LOEWY (124), die schon früher eine Senkung des Blutalkoholspiegels nach Saccharose festgestellt hatten. Die Wirkung dieses Disaccharids wird zweifellos durch seine Teilkomponente Fruktose hervorgerufen. Der Fruchtzucker unterscheidet sich aber vom Traubenzucker durch seine wesentlich raschere Verbrennung (CORI (206); DUNKER und HALL-BACH (271); GREMELS (424, 425)) und durch einen stärkeren anabolischen Effekt (GREMELS (424); KLEIN (611); MINKOWSKI (391)) .

Schon früher war bekannt, daß im Vergleich zur Glukose nach Fruktosegaben ein schnellerer und höherer Anstieg des respiratorischen Quotienten auftritt (BORNSTEIN und HOLM (123); HIGGINS (507); TÖGEL, BREZINA und DURING (1146)), der jedoch nach gleichzeitiger Alkoholfuhr ausbleibt (BRECHMANN (134, 135); TÖGEL und Mitarb. (1146)). CARPENTER und LEE (168) erzielten nach Fruchtzucker eine Verkürzung der Alkoholausscheidung durch die Atemluft und schließlich konnten JUST und HASSLER (580) eine 50 %ige Senkung der Blutalkoholkonzentration durch Lävulose bewirken. Ähnliche Effekte erreichten STUHLFAUTH und NEUMAIER (1105) und ihre Ergebnisse wurden von BERG (73), KLEIN (611), PLETSCHER, BERNSTEIN und STAUB (83, 920, 921), LUNDQUIST und WOLTERS (734) sowie STUHLFAUTH (1102, 1104) bestätigt. Keine Beeinflussung der Blutalkoholkurve ergab sich indessen bei EICHELHARD (289), FORSTER (351), GRÜNER und PTASNIK (431), GEBHARD (374), HEIM und Mitarb. (485), IWAND (547) sowie LAVES (660). Bei den ebenfalls negativen Befunden von JOHANNISMEIER, REDETZKI und PFLEIDERER (565) fällt auf, daß die Kurven nach Fruktose zum Teil deutlich niedriger sind als die parallelverlaufenden Kontrollen.

Um einen deutlichen Effekt zu produzieren, müssen nach WOLF (1250) größere Mengen Lävulose über längere Zeit gegeben werden. Als Erklärung des biochemischen Vorganges haben die heute bereits eingehend dargelegten Vorstellungen von LEUTHARDT (696) sowie HOLZER und SCHNEIDER (528) Gültigkeit erlangt (STUHLFAUTH (1103); WOLF (1250)) und sind durch Isotopenversuche bestätigt worden.

Brenztraubensäure:

Bevor der Reaktionsweg der Lävulose aufgeklärt war, wurde versucht, die Verbrennungsbeschleunigung nach Zuckerzufuhr durch eine vermehrte Anbildung von Brenztraubensäure (BTS) zu erklären, die als Wasserstoffakzeptor beim Alkoholabbau eine Rolle spielt (HELMREICH und Mitarb. (493); PLETSCHER und Mitarb. (932); STUHLFAUTH und PROSIEGEL (1106)). LELOIR und MUÑOZ (687) hatten nämlich an Leberschnitten eine raschere Alkoholoxydation nach BTS festgestellt und WESTERFELD und Mitarb. (11,1220,1221) bei Hunden einen schnelleren Abfall des Blutalkoholspiegels und eine zunehmende Acetaldehydbildung nach Zufuhr dieser Ketokarbonsäuren gefunden. Auch GREENBERG (412) und LECOQ (680a) waren zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Hingegen erzielten eine Reihe anderer Forscher (BARGONI (44); GREGORY und Mitarb. (414); HEIM und Mitarb. (485); JOHANNSMETTER und Mitarb. (565); KINARD, Mc CORD und AULI (600) sowie SMITH und NEWMAN (1066)) keine Umsatzbeschleunigung. HULPIEU und Mitarb. (538) konnten selbst durch Lähmung des BTS-Oxydasesystems im Tierversuch die Blutalkoholkurve nicht ändern. Auch STUHLFAUTH und Mitarb. (1109) erreichten weder mit Brenztraubensäure und anderen Ketosäuren noch mit Cytochrom c, DPN, ATP oder Phosphoglycerinsäure eine Wirkung auf den Alkoholstoffwechsel. Auch Galaktose, die einen sehr guten BTS-Bildner darstellt (PLETSCHER, BERNSTEIN und STAUB (936)), hat keinen Einfluß auf die Blutalkoholkonzentration (BERNSTEIN und Mitarb. (62); CARPENTER und LEE (171)).

BARTLETT und BARNET (48) sowie VITALE, HEGSTED und ZAM-CHECK (1174) sahen sogar einen hemmenden Effekt der BTS, den VITALE und Mitarb. (1173) durch eine Konkurrenz um das DPN erklärten. Nach SMITH und NEWMAN (1068) erhöht jedoch Brenztraubensäure ebenso wie Alanin das Verhältnis DPN : DPNH. Durch die Deutung von HOLZER und SCHNEIDER (528), daß nämlich BTS den ADH- DPNH- Komplex anreichern und damit das Reaktionsgleichgewicht verschieben kann, werden die unterschiedlichen Versuchsergebnisse verständlich.

Der abbaufördernde Effekt der Bernsteinsäure (CASTEX und Mitarb. (143); LELOIR und MUÑOZ (687)), den allerdings HULPIEU, FORNEY und PON ONYETT (529) nicht beobachteten, wurde ebenso wie die Umsatzbeschleunigung des Alkohols nach Alanin der intermediär aus diesen Stoffen gebildeten BTS zugeschrieben. Eine gesteigerte Äthanolverbrennung nach Alanin hatten schon WIDMARK (1234, 1236, 1237) sowie LE BRETON und SCHAEFFER (667, 660) nachgewiesen und ihre Befunde wurden bisher ausnahmslos bestätigt (EGGLETON (284, 285); LELOIR und MUÑOZ (687); SMITH und NEWMAN (1068); WESTERFELD, STOTZ und BERG (1220)). Auch hier dürfte die von SMITH und NEWMAN (1068) gefundene Vergrößerung des Quotienten von DPN : DPNH die ausschlaggebende Rolle spielen.

Hormone:

Da der Enzymgehalt der Organe stark durch Hormone beeinflusst wird, war eine Verknüpfung dieser Wirkstoffe mit dem Alkoholstoffwechsel durchaus zu erwarten. Die Frage, ob Insulin für den Äthanolabbau erforderlich ist, suchten einzelne Forscher durch Entfernung der Bauchspeicheldrüse zu beantworten. Eine Klärung konnte aber nicht herbeigeführt werden, da CLARK und Mitarb. (199) eine Oxydationshemmung erhielten, während MIRSKI und NELSON (198) keinerlei Wirkung sahen.

Die Wirkung von Insulin auf den Alkoholstoffwechsel wurde von zahlreichen Untersuchern überprüft. In Tierversuchen fanden eine Reihe von Autoren eine Erniedrigung oder Verkürzung der Blutalkoholkurve (CLARK und Mitarb. (198-200); GREENBERG (412); NEWMAN und CUTTING (842); SCHLICHTING (1009); SERANO und MONTEZEMOLO (1042); SUPNIEWSKI (1116)).

WIDMARK (1230, 1239) beobachtete, daß der Insulineffekt nur bei Tieren mit niedriger Alkoholumsatzgeschwindigkeit in Erscheinung trat. Dies wurde von NEWMAN und CUTTING (844) bestätigt. Beim Menschen stellten JUNGE (570), L.A.MEYER (779), NEWMAN und CUTTING (841), V.NOTZ- SCHWARZ (887), SEBASTIANELLI (1030), SERIANI (1043), SIEGMUND und FLOHR (1049), SILVESTRI (1051) sowie TORRES (1149) eine Senkung der Blutalkoholkonzentration zwischen 12 und 50 % fest und es war etwa 1 Einheit Insulin pro kg Körpergewicht erforderlich. Wegen gleichlautender Befunde wurde deshalb die Insulinbehandlung bei Alkoholintoxikation von BICKEL (89,90), GALAMINI (373), KANITZ (584), NASON (812) sowie THIMM und PELTASON (136) empfohlen und erprobt.

HIRSCHFELDER und MAXWELL (514) konnten allerdings bei Kaninchen die Vergiftungserscheinungen durch Insulin nicht beseitigen.

Eine Steigerung des Alkoholumsatzes erzielte DONTCHEFF (263, 264) nur mit enorm hohen Insulindosen (über 15 E pro kg).

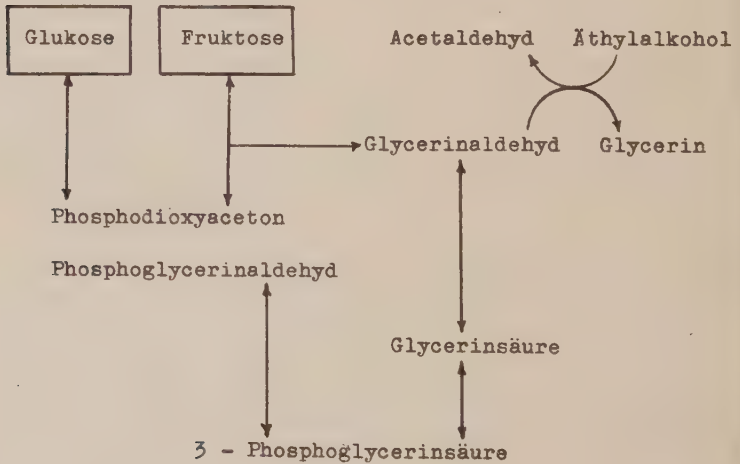
Bei niedrigeren Mengen blieb die Wirkung aus. Keine verwertbaren Veränderungen der Blutalkoholkurve in Tierversuchen sahen AOKI (26), GORECZKY (404), GREGORY, EWING, DUFF- WHITE und THOMAS (414), HARGER und HULPIEU (467, 468), LANG und V.SCHLICK (662) sowie LOOMIS (727) und zu gleichen Resultaten kamen beim Menschen BUHTZ (1464), FLEMING und REYNOLDS (343) sowie GOLDFARB, BOWMAN und PARKER (399, 400).

BÖHMER (101) erhielt nach Insulingaben ganz unregelmäßige Kurven. Er schloß aus seinen Ergebnissen ebenso wie LOLLI und GREENBERG (725), JUNGE (570) sowie SIEGMUND und FLOHR (1049) auf Veränderungen der Resorption und Verteilung. Als Hauptursache für die kurzfristige Insulinwirkung, bei der aber gleichzeitig sympathiko- adrenale als auch vaso-insulinäre Gegenreaktionen ausgelöst werden, nahmen die meisten Untersucher eine Verbrennungsbeschleunigung des Alkohols entweder infolge einer allgemeinen Umsatzsteigerung oder auf dem Wege einer Beeinflussung über den Kohlenhydratstoffwechsel an. STUHLFAUTH (1102) versuchte, den Insulineffekt durch eine vermehrte Anbildung von Brenztraubensäure zu erklären.

Gleichzeitige Glukosezufuhr zeitigte nach einzelnen Forschern eine deutliche Insulinwirkung (SCHLICHTING (1009); GOLDFARB, BOWMAN und PARKER (399); CLARK, MORRISSEY und FAZEKAS (197, 198), jedoch konnten diese Befunde von GREGORY, EWING, DUFF- WHITE (413) sowie HARGER und HULPIEU (467) nicht bestätigt werden. KANITZ (584) hat eine Abhängigkeit des Insulineinflusses vom Blutzuckerspiegel nachgewiesen, wobei eine hohe Konzentration weniger wirkungsvoll als eine niedrigere war. CLARK und Mitarb. (199), DELL'ACQUA (226) sowie ERWTEMANN und HEERES (305) bemerkten, daß bei Diabetes die Äthanolverbrennung vermindert war und CLARK und Mitarb. (199) fanden sogar, daß die isolierte Diabetikerleber ohne Insulinzufuhr kaum Alkohol verwertet. Hingegen sahen JOKIPII (566) und KOEHLER, HILL und BUTTERWIESER (623) keine Veränderung. Auch Studien an isolierten Geweben brachten keine weitere Klärung des Problems. Die einzelnen Ergebnisse sind genauso widersprechend wie bei allen übrigen Untersuchungen. Während NEWMAN und CUTTING (842) sowie CLARK und Mitarb. (199) eine Beschleunigung des Alkoholabbaus durch Insulin erzielten, vermißten MASORO und ABRAMOWITCH (757), die mit der Isotopenmethode arbeiteten, ebenso wie MIRSKI und NELSON (792) eine Umsatzbeschleunigung.

LAMPRECHT (446) hat neuerdings bei Insulinmangel eine wesentlich verringerte Dehydrierung der Triosephosphate und damit eine Verminderung der im Reaktionsweg auf diese Zwischenprodukte folgenden Verbindungen festgestellt. Nachdem nun LEUTHARDT und WOLF (496) sowie HOLZER und SCHNEIDER (528) eine gekoppelte Oxydoreduktion zwischen Äthanol und Glycerinaldehyd beschrieben und eine Kinase gefunden wurde (BLACK und WRIGHT (99); HOLZER und HOLL-DORF (526); ICHIARA und GREENBERG (545)), welche eine Phosphorylierung der Glycerinsäure bewirkt, kann doch ein gewisser Einfluß des Insulins im Sinne der Beschleunigung auf diesem Umweg erwartet werden.

Das Schema veranschaulicht diese Verhältnisse:



Ein hoher Blutzuckerspiegel, bei dem der Insulineffekt nicht so ausgiebig ist, würde höchstens anzeigen, daß eben Glukose nicht in ausreichendem Maße umgesetzt wird. Auf Insulin kann ja nach anfänglicher Glykolysebeschleunigung sogar das Gegenteil erfolgen und eine Fixierung der Glukose in Glykogen eintreten.

Schilddrüse: Aus ihren Versuchsergebnissen schlossen DELL'ACQUA (226), SATO und UKAI (394), SIMONSON (1086) sowie VOLLMER und BUCHHOLZ (1190), daß eine Überfunktion der Schilddrüse oder eine Zufuhr von Thyreoidea- Hormon den Alkoholumsatz fördern. Als Grund wurde die allgemeine Stoffwechselsteigerung angenommen, die nach WIELAND (1242a) dadurch bedingt sei, daß vermehrt Kohlenhydrate dissimiliert und damit über die Brenztraubensäure in den Tricarbonsäurecyclus eingeschleußt werden, um die gestörte Bildung des energiereichen Adenosintriphosphats aufrecht zu erhalten.

Auch LE BRETON (673) hielt eine Verbrennungsbeschleunigung für möglich. Hingegen fanden sowohl WIDMARK (1239) als auch HARGER und HULPIEU (467, 468) gleichbleibende β -Werte. Keine Veränderung des Bildes der Alkoholverbrennung sahen BENEDICT und MEZEY (70), GORECZKY (404), JUNGMICHEL (577), KEESER und OELKERS (596), LANG und V.SCHLICK (652), LOLLI (724), NEWMAN und TAINTER (853), PREUSSE (944) sowie U.WALTER (1202, 1203). Auch in einer neueren Arbeit von NEWMAN und SMITH (852) zeigten mäßige bis riesige Dosen von Trijodthyronin keinen Einfluß auf den Abfall der Blutalkoholkonzentration. Es ergab sich lediglich eine Toleranzerhöhung, wie sie schon von VOLLMER und BUCHHOLZ (1190) beobachtet worden war.

DONTCHEFF (263, 265) stellte sogar nach Thyroxingaben eine Oxydationsverminderung fest und erklärte dies durch eine Hemmung der ADH. Untersuchungen von KATZENELBOGEN und Mitarb. (594), MALLEY und LARDY (746), GLOCK und Mc LEAN (389) sowie BOSCH (127) bewiesen, daß der Pyridinnukleotidgehalt der Leber bei Hyperthyreose sehr niedrig ist und BOSCH und HARPER (128) führten dies auf eine gestörte Synthese infolge einer Erschöpfung der für den Aufbau notwendigen Komponenten zurück. Eine Senkung des Alkoholumsatzes wäre folglich dann zu erwarten, wenn die ADH nicht mit DPN gesättigt ist.

Untersuchungen über den Einfluß von Sexualhormonen auf den Alkoholstoffwechsel beim Menschen liegen nicht vor. Außer einer Toleranzverminderung KASK (593); KLOTZ (617); STÖRTEBECKER (1090) ergab sich im Tierversuch nach Kastration oder Oestrogenbehandlung keine Änderung der Blutalkoholkurve (GOLDBERG und STÖRTEBECKER (397)).

Auch Hypophysenhinterlappenpräparate übten keine Wirkung auf die Verbrennungsgeschwindigkeit des Alkohols aus (EGGLETON (285); FLEMING und REYNOLDS (343); U. WALTER (1202, 1203); WIDMARK (1239)). Es wurden nur Effekte auf die Resorption (FROHN (366); HETZEL (603); SIEGMUND (1048)) und eine Unterdrückung der Alkoholdiurese nach Pituitrin (EGGLETON (286); MURRAY (809, 810)) beobachtet.

Zusammenhänge des Alkoholumsatzes mit den Stoffwechselhormonen des Hypophysenvorderlappens wären bei der zentral-regulatorischen Bedeutung dieser Substanzen denkbar. Experimentelle Untersuchungen sind aber nicht bekannt, wie auch der Einfluß der Nebennieren noch nicht überprüft ist.

Auch der Einfluß von Vitaminen auf den Alkoholstoffwechsel ist noch nicht geklärt. Es scheint allerdings, daß überhaupt nur bei Avitaminosen deutliche Effekte auftreten. Jedenfalls beschrieb LE BRETON (675) eine Umsatzverzögerung bei Vitamin-B-Mangel. QUASTEL und WEBLEY (951) zeigten zwar, daß die bakterielle Alkoholoxydation durch B₁ beschleunigt wird und DE GAETANI und PARMEGGIANI (221) sahen eine Senkung der Blutalkoholkonzentration nach diesem Vitamin; DANOPOULOS (217, 218) konnte jedoch diese Wirkung nicht reproduzieren und DiMAGGIO (238) spricht nur von einer Schutzfunktion bei Intoxikation. Auch der B₂-Gruppe wurde ein Einfluß zugeschrieben (INONYL und MICHICI (545); TORRES (1149)).

Angeregt durch die Mitteilung von WORDSWORTH (1253) über eine rasche Ernüchterung bei Alkoholrausch nach Gaben von B_6 haben MARTENSEN- LARSEN (753), ABELE (2), BERG (73), GILLISSEN (386), GRÜNER (428) sowie SMALL (1065) die Wirkung dieses Vitamins überprüft, aber höchstens einen kurzdauernden leichten Ernüchterungseffekt, jedoch keine signifikante Änderung der Blutalkoholkurve festgestellt.

Obwohl vom Vitamin B_{12} am ehesten eine Beziehung zum Alkoholabbau zu erwarten ist, da dieses Vitamin die endogenen Oxydationen beschleunigt, bei der Verwertung von Methylgruppen beteiligt ist (WILLIAMS und Mitarb. (1245)), die Aufrechterhaltung von Sulfhydrylverbindungen katalysiert (LING und CHOW (714)) und die Verwertung von Lävulose begünstigt (STUHLFAUTH (1103)) wurde von GILLISSEN (386) sowie STUHLFAUTH, ENGELHARDT- GÖLKEL und SCHAFF- RY (1104) keine Senkung der Blutalkoholkonzentrationen gefunden.

Eine geringe Steigerung des Alkoholumsatzes durch Vitamin C wurde von DANOPOULOS (217, 218), DE GAETANI und PARMEGGIANI (221) sowie STUHLFAUTH und Mitarb. (1104) gesehen, wie auch ein Mangel dieses Vitamins den Alkoholumsatz vermindert (JERVIS (560)).

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Die Geschichte der Alkoholforschung läßt sich in mehrere Phasen einteilen, in denen jeweils wichtige Tatsachen erarbeitet wurden. Um 1870 begann die erste Periode der moderneren Stoffwechselstudien und endete etwa um die Jahrhundertwende mit der allgemeinen Annahme der Feststellung, daß der Alkohol im Körper verbrennt. Im zweiten Abschnitt wurden hauptsächlich die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung des Alkohols untersucht. Durch die Einführung der Mikromethode von WIDMARK wurde die dritte Forschungsphase eingeleitet. Während dieser Zeit wurden die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten des Alkoholstoffwechsels aufgestellt und mathematisch behandelt. Mit der Isolierung der Alkoholdehydrogenase, der Entdeckung einer spezifischen Bestimmungsmethode und der Einführung der Isotopenmethode wurden die neuesten Studien über den Alkoholstoffwechsel ermöglicht. Es wurden hauptsächlich drei Richtungen verfolgt: Der Ort des Alkoholstoffwechsels, die beteiligten Ferment-systeme und die Verknüpfung mit den allgemeinen biochemischen Prozessen im Organismus. Geringe Mengen von Äthanol entstehen im menschlichen Organismus als normales Stoffwechselprodukt. Dieser endogene Alkohol unterliegt physiologischen Schwankungen und steigt nach Nahrungszufuhr an, ist aber sonst von äußeren Einflüssen weitgehend unabhängig. Forensisch bedeutsame Konzentrationen werden indes nie erreicht.

Die Resorption des Alkohols ist ein reiner Diffusionsvorgang und wird durch den hydrostatischen Filtrationsdruck bewirkt. Die Aufnahme in den Körper kann sowohl durch die Haut, die Schleimhäute, die Atemluft sowie durch den gesamten Intestinaltrakt erfolgen.

Bei der Aufnahmegeschwindigkeit spielen die Durchgängigkeit und Vascularisation sowie die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Schleimhäuten, wie auch die Konzentration des Getränkes, die Zufuhrgröße sowie der Füllungszustand und die Motilität des Magens eine Rolle. Ein kleiner Teil des konsumierten Alkohols entgeht der Aufnahme und dieser Verlust wird umso größer, je langsamer die Resorption erfolgt.

In den Organen wird Äthanol, dem jeweiligen Wassergehalt der Gewebe entsprechend, verteilt, wobei eine umgekehrte Proportionalität zum Fettanteil besteht. Während das Arterienblut überall die gleiche Alkoholkonzentration aufweist, ist der Äthanolspiegel in den einzelnen Venen verschieden und liegt in der Resorptionsphase stets unter dem des arteriellen Blutes. Blutzellen enthalten weniger Alkohol als Plasma und Serum und das Verteilungsgleichgewicht zwischen korpuskulären und flüssigen Blutbestandteilen stellt sich in etwa 30 Minuten ein. Nicht in allen Gehirnabschnitten findet sich der gleiche Alkoholgehalt. Er ist aber stets niedriger als die Blutkonzentration und die Hirnalkoholkurve hinkt der des Blutes in der Ausscheidungsphase ebenso nach wie die Liquor- und Urinkurve. Auch zwischen Cisternen- und Lumballiquor wurde eine Konzentrationsdifferenz gefunden, die sich aus einer gewissen Depotfunktion des Lumbalsackes erklärt. Der Alkoholgehalt des Speichels nimmt gegenüber anderen Flüssigkeiten keine Sonderstellung ein. Blut- und Speichelkurven verlaufen annähernd parallel und Störungen im Verlauf der Speichelkonzentrationen entstehen durch eine lockere Bindung von Äthanol in der Mundschleimhaut. Während im Hoden, Prostatasekret und Ovar der Alkoholgehalt dem des Blutes gleicht, finden sich im Muskel nur 80 % der Blutwerte.

Im Auge tritt Alkohol erst sehr spät auf. Die niedrigsten Konzentrationen fanden sich im Knochen und Fettgewebe. Die geringen Alkoholmengen in der Leber sind auf den raschen Abbau in diesem Organ zurückzuführen.

Die Elimination des Alkohols aus dem Organismus erfolgt zu 90 % durch endogene Oxydation, weitere 7 % werden durch die Atemluft aus dem Körper entfernt. Eine Ausscheidung von Äthanol durch die Milch und die Faeces ist zwar möglich, spielt aber ebenso wie die Absonderung durch den Schweiß praktisch keine Rolle. Durch den Harn, in dem schon normalerweise immer Spuren von Äthanol zu finden sind, werden unabhängig von der Zufuhrart etwa 2 - 3 % Alkohol eliminiert. Die Ausscheidung ist vom Tempo und der Größe der Zufuhr wie auch von der produzierten Urinmenge abhängig. Es muß aber ein Schwellenwert von 0,2 - 0,3 % im Blut erreicht sein, ehe Äthanol im Urin erscheint. Durch Hemmung des antidiuretischen Hormons der Hypophyse wirkt Äthanol selbst harntreibend. Im Gegensatz zu Tieren ist die menschliche Harnblase nur gering für Alkohol durchlässig. Durch extensive Hyperventilation kann die Abatmung des Äthanols durch die Lungen gesteigert werden. Deshalb führen alle Vorgänge wie Arbeit, Luftverdünnung, Kohlensäureinhalation und pharmakologische Einflüsse, welche eine Erhöhung des Atemminutenvolumens zur Folge haben, zu einer beschleunigten Elimination. Als Alkoholclearance der Lungen wurden 3,65 ccm Blut errechnet, welche innerhalb von einer Minute von ihrem Alkoholgehalt befreit werden.

Das Verteilungsverhältnis des Äthanols zwischen Gesamtkörper und Blut wird durch den Faktor r von WIDMARK ausgedrückt. Der Zahlenwert dieses Faktors wird sowohl durch die Größe und Dauer der Alkoholzufuhr, durch die Verbrennungsgeschwindigkeit und die Nahrungsaufnahme, als auch durch individuelle Eigenheiten wie Konstitution und Geschlecht beeinflusst.

Zwischen den einzelnen Tierarten und dem Menschen bestehen infolge des verschiedenen Fermentgehaltes der Gewebe grundsätzliche Unterschiede beim Alkoholumsatz. Der Abfall der Blutalkoholkurve folgt einer geraden Linie, die umso steiler verläuft, je höher der anfängliche Blutspiegel war. In den niedrigen Konzentrationsbereichen tritt jedoch ein exponentieller Kurventyp auf. Für den "conditioning Effekt" und den exponentiellen Kurvenverlauf wurden eine Reihe von Faktoren, wie Abnahme der Affinität von DPNH zum Ferment, mangelnde Coenzym-sättigung, adaptive Enzymbildung, Beteiligung der Katalase am Umsatz, Bindung von Äthanol im Gewebe sowie vermehrte Ausscheidung verantwortlich gemacht. Die Elimination des Alkohols findet ihren greifbaren Ausdruck im Zahlenwert des Faktors β . Dieser Wert ist nicht nur bei den einzelnen Individuen verschieden, sondern schwankt auch bei der gleichen Person. Außer durch die individuelle Disposition kann β auch durch Temperaturänderungen, körperliche Arbeit und Verschiebung der Wasserverteilung im Körper beeinflusst werden, während sich Alkoholgewöhnung nicht auswirkt.

Vom menschlichen Organismus werden pro Stunde etwa 8 - 10g Alkohol umgesetzt. Zwar ist sowohl die Muskulatur, als auch Gehirn und Nierengewebe in der Lage, den Äthylalkohol zu verbrennen; der Hauptanteil der Oxydation findet jedoch in der Leber statt. Nur in diesem Organ finden sich auch maßgebliche Mengen von Alkoholdehydrogenase.

Der geschwindigkeitsbegrenzende Prozeß beim stufenweisen Alkoholabbau ist die Oxydation des Äthanol's zu Acetaldehyd. Diese erste Reaktionsstufe kann in der Leber durch zwei verschiedene Fermente katalysiert werden, wobei hauptsächlich die Alkoholdehydrogenase wirksam ist, während sich die Katalase höchstens mit 20 % am Umsatz beteiligt.

Die ADH benötigt zu ihrer Funktion das wasserstoffübertragende Coenzym Diphosphopyridinnukleotid. Von dem Zinkenzym werden zwei Moleküle DPN gebunden. Dabei erfolgt eine Fixierung der Codehydrase I am Pyridinring und an der Adenin-Gruppe durch funktionelle SH- Gruppen, während die Pyrophosphatgruppe des DPN am Zinkatom verankert ist. Die beiden DPN- Moleküle sind aber nicht gleichzeitig wirksam. Erst der DPN- ADH- Komplex reagiert mit dem Alkohol, welcher wiederum doppelt und zwar durch die VAN DER WAAL'schen Anziehungskräfte und durch eine Hydroxylgruppe am Coenzym-Enzymkomplex befestigt wird.

Die Wasserstoffübertragung vom Äthanol auf das Coenzym erfolgt direkt. Dabei wird das DPN reduziert. Die reduzierte Cozymase ist dann viel stärker an die ADH gebunden als die oxydierte Form. Die Dissoziation der ADH vom DPNH- ADH- Komplex bestimmt somit die Geschwindigkeit des Alkoholumsatzes. 60 Moleküle Acetaldehyd stehen mit 1 Molekül Äthanol im Gleichgewicht und nur weil der Acetaldehyd viel rascher als der Alkohol oxydiert wird, verläuft der Prozeß in Richtung zum Aldehyd.

Etwa 1,5 g ADH sind in der Menschenleber vorhanden. Diese Menge reicht trotz der niedrigen Wechselzahl des Fermentes aus, um einen stündlichen Alkoholsabbau von 7 g zu gewährleisten.

Der Alkoholumsatz ist niedrig, wenn nicht genügend DPN zur Verfügung steht. Das Coenzym kann aber rasch in der Leber aus seinen Vorstufen gebildet oder aus anderen Stoffwechselprozessen freigesetzt werden. Durch eine Sättigung der ADH mit DPN ist manchmal eine Beschleunigung der Alkohol-oxydation möglich. Außerdem kann eine Anstauung des ADH-DPNH- Komplexes seine Trennung erleichtern und damit zu einer Umsatzsteigerung führen.

Weiterhin beeinflussen Anionen die Bindungsstellen am Enzym und können durch Änderungen der Geschwindigkeitskonstanten die Äthanoloxydation fördern. Als wichtigste Möglichkeit für eine Beschleunigung des Alkoholumsatzes kommt eine Umgehung der geschwindigkeitsbegrenzenden Reaktion in Betracht. Dies ist durch eine Reoxydation des undissoziierten ADH- DPNH- Komplexes durch den Glycerinaldehyd möglich.

Der Abbau des Äthanol durch die Katalase ist konzentrations abhängig. Mit Acetaldehyd, der das für die Reaktion notwendige Wasserstoffsuperoxyd liefert, kommt ein Kreisprozeß zustande.

Der Abbauweg des Acetaldehyds kann sich mehrfach gabeln. Auch diese zweite Reaktionsstufe bei der Dissimilation des Alkohols findet fast ausschließlich in der Leber statt. Eine ganze Reihe von Fermenten kommen zwar als Katalysatoren in Betracht, jedoch wird der Hauptanteil der Oxydation des Acetaldehyds zur Essigsäure durch die Aldehyddehydrogenase bewirkt, während die Triosephosphatdehydrogenase kaum eine Rolle spielt. Höchstens 20 % des Acetaldehyds werden durch die DPN - unabhängigen Enzyme, wie die Xanthinoxydase und die Aldehydoxydase, abgebaut. Da die Aldolase und die Katalase hauptsächlich in der Muskulatur vorkommen, sind sie unter physiologischen Bedingungen für den Aldehydumsatz bedeutungslos und kommen höchstens dann zur Geltung, wenn die anderen Reaktionswege blockiert werden. Sämtliche beim Aldehydumsatz beteiligten Fermente können durch Arzneimittel wie Antabus gehemmt werden. Es tritt dann eine Anhäufung des Aldehyds im Blut auf, welche aber die erste Stufe der Alkoholoxydation nicht merklich beeinflusst.

Mit der Essigsäure, die in der Leber nicht weiter verwertet, sondern durch das Blut in andere Gewebe transportiert und dort umgesetzt wird, gewinnt der Alkohol Anschluß sowohl an den Kohlenhydrat-, als auch an den Eiweiß- und Fettstoffwechsel.

Der größte Teil des Äthanols wird aber bis zur Kohlensäure abgebaut, da 90 % des radioaktiv markierten Kohlenstoffes des Alkohols wieder als CO_2 festgestellt wurde.

Längeres Fasten führt zu einer Verminderung des ADH-, als auch des DPN- und DPNH- Gehaltes der Leber und damit zu einer Verlangsamung der Alkoholoxydation.

Von den Kohlenhydraten übt lediglich die Fruktose einen beschleunigenden Effekt auf den Alkoholumsatz aus. Es müssen aber größere Dosen über längere Zeit gegeben werden. Die Wirkung ist auf eine stärkere Anbildung von Glycerinaldehyd zurückzuführen. Brenztraubensäure und andere Ketsäuren beeinflussen den Alkoholstoffwechsel nicht. Hingegen steigert Alanin den Alkoholabbau.

Insulin ist für die Äthanolverbrennung nicht erforderlich. Ein Einfluß dieses Hormons ist nur auf dem Umweg über Glycerinaldehyd oder durch Bereitstellung von DPN möglich. Soweit überprüft, verändern alle übrigen Hormone den Alkoholstoffwechsel nicht.

Die Beziehungen zwischen Vitaminen und dem Alkoholstoffwechsel sind noch nicht geklärt. Während die B- Gruppe sich weitgehend als wirkungslos erwies, wurde nach Vitamin C eine geringe Verbrennungsbeschleunigung beobachtet.

Literaturverzeichnis
=====

- ABDERHALDEN, E.: Bibliographie der gesamten wissenschaftlichen
Literatur über den Alkohol und Alkoholismus,
Berlin- Wien (1904).
- ABELE, G.: Dtsch.med.J. 5,539 (1954).
- ABELE, G.: Dtsch.Z. gerichtl. Med. 44, 374 (1955).
- ABELIN, J.: Schweiz. med. Wschr. 69, 569 (1939).
- ABELS, J.C.: Proc.Soc.exper Biol.a.Med. 34,346,504 (1936).
- ABRAMSON, L. und LINDE, P.: Arch.internat.pharmacodyn.therap.
39,325 (1930).
- ADLER, E., ELLIOT, S. u. ELLIOT, L.: Enzymologia, 8,80 (1940).
- ADLER, E. u. V.EULER, H.: Svensk.Kem.Tid. 48,221 (1936).
- AGGAZOTTI : Boll.Soc.ital.Biol.sper. 10,784 (1935).
- AGNER, K. u. BELFRAGE, K.E.: Acta physiol.Scand.13,87 (1947).
- ACKERMANN, W.W. u. POZER, L.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.72,1(1949).
- ALBERTONI, P.: Ann.Chim.Farm. 6,250 (1887).
- ALBERTONI, P.: Arch.biol.ital. 9,168 (1887).
- ALHA, A.: Ann.Acad.Sci.Fenn. AV 26 (1951).
- ALLODI, A. u. DAPRA, L.: Arch.Sci.med. 65, 696 (1938).
- ALLODI, A. u. DAPRA, L.: Mü.med.Wschr.S1369 (1938).
- AMMON, H.: I.Diss.Erlangen(1950).
- AMMON, S.: I.Diss.Erlangen (1955).
- ANDERSSON, B.M. u. KAPLAN, N.O.: J.Biol.Chem. 234, 1226 (1959).
- ANDERSSON, B.: Z.physiol.Chem. 217,186 (1933).
- ANDERSSON, B.: Z.physiol.Chem. 225,67 (1934).
- ANFINSEN, C.B.: J.Biol.Chem. 152,279 (1944).
- ANGELO: Zit.n.BETHE's Handbuch der normal.u.pathol.Physiolog.
XVIII, S.108.
- ANSTIE: Practioneer 13,15 (1874).
- ANTON, H.: Arch.Hyg.Bakt. 105,225 (1933).

- 26 AOKI, M.: J. Biochem. 7, 333 (1927).
- 27 ARIMA, Y.: Fukuoka Acta Med. 34, 25 (1941), Ref. Dtsch. Z. Gerichtl. Med. 35, 367 (1942).
- 28 ARNHEIM u. ROSEBAUM: Z. physiol. Chem. 40, 220 (1904).
- 29 ASMUSSEN, E., HALD, J. u. LARSEN, V.: Acta pharmacol. 4, 311 (1948).
- 30 ATWATER, W. O. u. BENEDICT, F. G.: Mem. nat. Acad. Sci. 8, 233 (1902).
- 31 AUHAGEN, E.: Z. physiol. Chem. 204, 149 (1932).
- 32 AUHAGEN, E.: Z. physiol. Chem. 209, 20 (1932).
- 33 AUHAGEN, E.: Biochem. Z. 258, 330 (1933).
- 34 AUSTIE: Stimulants and narcotics, their mutual relations, London 1864, zit. n. PRINGSHEIM.
- 35 AXELROD, A. E. u. ELVEHJEM, C. A.: J. Biol. Chem. 131, 77 (1939).
- 36 AXELROD, A. E., SPIES, T. D. u. ELVEHJEM, C. A.: J. Biol. Chem. 138, 667 (1941).
- 37 BAGCHI, K. N. u. GANGULY, N. D.: Ann. Biochem. exper. Med. 3, 173 (1943).
- 38 BAGLIONI, S., BRACALONI, L. u. GALAMINI, A.: zit. n. KEESER + OELKERS.
- 39 BALL, E. G.: J. Biol. Chem. 128, 51 (1939).
- 40 BALTHAZARD u. LAMBERT: Ann. Méd. lég. 1, 83 (1921).
- 41 BALTHAZARD u. LARUE: Ann. Méd. lég. 1, 291 (1921).
- 42 BALTHAZARD u. LARUE: C. r. Soc. Biol. 84, 343 (1921).
- 43 BARACH, A. L.: Am. J. Physiol. 107, 610 (1934).
- 44 BARGONI: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 24, 1321 (1948).
- 45 BARRON, E. S. u. LEVINE, S.: Arch. Biochem. Biophys. 41, 175 (1952).
- 46 BARTLETT, G. R.: Am. J. Physiol. 163, 619 (1950).
- 47 BARTLETT, G. R.: J. Stud. Alc. 13, 583 (1952).
- 48 BARTLETT, G. R. u. BARNET, H. N.: J. Stud. Alc. 10, 381 (1949).
- 49 BASU u. MUKHERJEE: J. Indian. chem. Soc. 13, 11 (1936), zit. n. BOOTH, I.
- 50 BATELLI, F. u. STERN, L.: Biochem. Z. 21, 487 (1909).
- 51 BATELLI, F. u. STERN, L.: C. r. Soc. biol. 67, 419 (1909).
- 52 BATELLI, F. u. STERN, L.: C. r. Soc. biol. 68, 5 (1910).
- 53 BATELLI, F. u. STERN, L.: C. r. Soc. biol. 68, 742 (1910).
- 54 BATELLI, F. u. STERN, L.: C. r. Soc. biol. 69, 162 (1910).
- 55 BATELLI, F. u. STERN, L.: Biochem. Z. 28, 145 (1910).

- 6 BATELLI, F. u. STERN, L.: Biochem. Z. 29, 130 (1910).
- 7 BATELLI, F. u. STERN, L.: Erg. Physiol. 12, 120 (1912).
- 8 BAUM: I. Diss. Heidelberg (1952).
- 9 BAVIS, D. F.: J. lab. clin. Med. 25, 823 (1940).
- 0 BAVIS, D. F. u. ARNHOLT, M. F.: Nebraska State Med. J. 23, 407 (1938).
- 1 BEAZELL u. IVY: J. Stud. Alc. 1, 45 (1940).
- 2 BECCARI, E.: Rass. Fisiopat. 12, 301 (1940).
- 3 BÉCHAMPS, A.: C. r. Acad. Sci. 75, 1830 (1872).
- 4 BÉCHAMPS, A.: C. r. Acad. Sci. 76, 836 (1873).
- 5 BÉCHAMPS, I.: C. r. Acad. Sci. 89, 579 (1879).
- 6 BEINERT, H., GREEN, D. E., HELE, P., HIFT, H., VON KOFF, R. W. u.
RAMAKRISHNAN, C.: J. Biol. Chem. 203, 35 (1953).
- 7 BEISENHERZ, G., BOLTZE, H. J., BÜCHER, Th., CZOK, R., GARBADE, K. H.,
MEYER-ARENDT, E. u. PFLEIDERER, G.: Z. Naturforsch. 8b, 555 (1953)
- 8 BECK, W. u. JOHANNSMEIERS, K.: Dtsch. med. Wschr. 75, 256 (1950).
- 9 BENEDICENTI, A.: Arch. Anat. u. Physiol. 20, 255 (1896).
- 0 BENEDICT, I. u. MEZEY, K.: Biochem. Z. 289, 432 (1937).
- 1 BERG, R. L., STOTZ, E. u. WESTERFELD, W. W.: J. Biol. Chem. 152, 51 (1944)
- 2 BERG, R. L. u. WESTERFELD, W. W.: J. Biol. Chem. 152, 113 (1944).
- 3 BERG, S. P.: Med. Klin. 48, 626 (1953).
- 4 BERG, S. P.: Med. Klin. 49, 1037 (1954).
- 5 BERGGREEN, S. M. u. GOLDBERG, L.: Scand. Arch. Physiol. 1, 246 (1940).
- 5 BERGMANN, G.: I. Diss. Erlangen (1951).
- 7 BERNHARD, C. G. u. GOLDBERG, L.: Acta med. Scand. 86, 152 (1935).
- 3 BERNHARD, K.: Z. physiol. Chem. 267, 91 (1940).
- 9 BERNHARD, K.: Z. physiol. Chem. 267, 99 (1941).
- 0 BERNHEIM, F.: J. Biol. Chem. 123, 741 (1938).
- 1 BERNHEIM, F. u. HANDLER, P.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 46, 470 (1941)
- 2 BERNSTEIN, A., PLETSCHER, A., LAUCHENAUER, C. u. STAUB, H.:
Helv. Physiol. Acta 10, 499 (1952).
- 3 BERNSTEIN, A., PLETSCHER, A. u. RENSCHLER, H.: Klin. Wschr. 33, 488
(1955).
- BERNSTEIN, A. u. STAUB, H.: Helv. med. Acta 15, 494 (1948).
- BERRY, I. F. u. STOTZ, E.: J. Biol. Chem. 208, 591 (1954).

- 86 BERSIN, Th.: Lehrbuch der Enzymologie, Leipzig 1954.
- 87 BIEDERMANN- SCHULZ: in ABDERHALDEN, Fermentforschg. Bd. 3 (1920)
- 88 BIEHLER, W.: Arch. exper. Path. u. Pharm. 107, 20 (1925).
- 89 BICKEL, A.: Biologische Wirkungen des Alkohols auf den Stoffwechsel, Thieme, Leipzig (1936).
- 90 BICKEL, A.: Med. Welt (1938), 1377.
- 91 BINSWANGER, O.: Arch. Psychiatr. 100, 618 (1933).
- 92 BINZ, C.: Sitzungsber. d. Niederrh. Ges. f. Natur- u. Heilkunde Bonn, 7. Juni 1869, S. 70.
- 93 BINZ, C.: Arch. exper. Path. u. Pharm. 6, 287 (1877).
- 94 BINZ, C.: Arch. exper. Path. u. Pharm. 9, 31 (1878).
- 95 BINZ, C.: Alkohol, Alkoholismus, Real Encyclopädie der gesamten Heilkunde, Wien 1880.
- 96 BJERRE, P.: Scand. Arch. Physiol. 9, 323 (1899).
- 97 BJERRE, K., GOLDBERG, L., HERZENBERG, H., LUNDBERG, A. u. OTTOSON, E.: J. Sud. Alc. 10, 283 (1949).
- 98 BLACK, S.: Arch. Biochem. u. Biophys. 34, 86 (1951).
- 99 BLACK, S. u. WRIGHT, N. G.: J. Biol. Chem. 221, 171 (1956).
- 100 BLAUCH, M. B. u. KOCH, F. C.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 38, 638 (1938).
- 101 BLISS, A.: Biol. Bull. 97, 221 (1949).
- 102 BLIXENKRONE- MØLLER, N.: Ketonstoffernes Stilling of Betydning i det intermediaære Stofskifte, Kopenhagen (1933)
- 103 BLOCH, K.: J. Biol. Chem. 155, 255 (1944).
- 104 BLOCHIN, N. N.: J. Physiol. USSR 24, 1169 (1938), zit. n. CASIER, THOMAS u. DELAUNOIS.
- 105 BLUMENTHAL u. MAYER: Berl. Ber. 32, 274 (1899).
- 106 BODLÄNDER, G. (Guido): Arch. Ges. Physiol. 32, 398 (1883).
- 107 BÖHM, R. K.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 30, 205 (1938).
- 108 BÖRI u. VACCA: Riv. med. aeronautica 9, 1 (1946), zit. n. SEIFERT.
- 109 BOGEN: Amer. J. med. Sci. 176, 153 (1928).
- 110 BOGEN: J. Amer. med. Assoc. 89, 1508 (1927).
- 111 BONNICHSEN, R. K.: Acta chem. Scand. 1, 114 (1947).
- 112 BONNICHSEN, R. K.: Acta chem. Scand. 4, 714 (1950).
- 113 BONNICHSEN, R. K.: Acta chem. Scand. 4, 715 (1950).
- 114 BONNICHSEN, R. K.: Biologie u. Wirkung der Fermente, Heidelberg (1953).
- 115 BONNICHSEN, R. K., HALSTRØM, F., MØLLER, K. u. THEORELL, H.: Acta Pharm. Toxikol. 9, 352 (1953).

- BONNICHSEN, R.K.u.THEORELL, H.: Scand.J.clin.Invest 3,58(1951).
- BONNICHSEN, R.K.u.WASSEN, A.M.: Arch.Biochem.18,361 (1948).
- BONSIGNORE, A.: Boll.soc.ital.biol.sper.24,939 (1948).
- BOOTH, V.H.: Biochem.J. 29, 1732 (1935).
- BOOTH, V.H.: Biochem.J. 32,494 (1938).
- BOOTH, V.H.: Biochem.J. 32,503 (1938).
- BORNSTEIN, A.u.BUDELMAHN, G.: Arch.exper.Path.Pharmakol.150,47
(1930).
- BORNSTEIN, A.u.HOLM, K.: Biochem.Z. 130,209(1922).
- BORNSTEIN, A.u.LOEWEY, A.: Biochem.Z. 191,271 (1927).
- BORNSTEIN, A.u.LOEWEY, A.: Biochem.Z. 230,51 (1931).
- BORNSTEIN, A.u.PANTKE, R.: Biochem.Z. 225,321 (1930).
- BOSCH, A.J.: Ph.D.Thesis, University of WINCONSIN(1958),
zit.n. BOSCH u. HARPER.
- BOSCH, A.J.u.HARPER, A.E.: J.Biol.Chem. 234 II,929 (1959).
- BOURCHADAT u. SANDRAS: Ann.Chim.Physique 21,448 (1847).
- BOUVIER, C.: Pflügers Archiv Bd.II S.370.
- BRADFORD, N.M., DAVIES, R.E., ELLIS, E.u.HUGHES, D.E.: Biochem J.
42, 58 (1938).
- BRADY, R.O.u.GURIN, S.: J.Biol.Chem. 189,371 (1951).
- BRANDL: Z.Biol. 29, 277 (1886).
- BRECHMANN, H.J.: Z.Biol.83,325 (1925).
- BRECHMANN, H.J.: Z.Biol. 86,447 (1927).
- BRENTANO, H.: Z.exper.Med. 98, 189 (1952).
- BROGGI, E.: Rass.studi psichiat. 22,355 (1933).
- BROGGI, E.: Bericht Physiol. 75,573 (1933).
- BROGGI, E.: Rass.studi psichiat. 24,579 (1935).
- BROMAN, T.u. LINDBERG- BROMAN, A.M.: Acta scand.Physiol. 10,102
(1945).
- BRÜCKE: Vorlesungen über Physiologie, Wien 1881, S. 280.
- BSCHOR, F.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 40,399 (1951).
- BUCHANAN, J.M., HASTINGS, A.B.u.NESBETT, F.B.: J.Biol.Chem.150,
413 (1943).
- BUCHHEIM: Dtsch.Z.Staatsarzneikunde 1854, zit.n.BODLÄNDER.
- BUCHNER, E., BUCHNER, H.u.HAHN, N.: Die Zymasegärung, München,
Berlin 1903.
- a BUHTZ: Der Verkehrsunfall, Stuttgart (1939).

- 146 BUCHNER, E. u. GAUNT, H.: *Liebigs Ann.* 349, 140 (1906).
- 147 BUCHNER, E. u. KLATTE, F.: *Biochem. Z.* 8, 520 (1908).
- 148 BUCHNER, E. u. MEISENHEIMER, J.: *Ber. Physiol.* 36, 634 (1903).
- 149 BÜCHER, Th. u. REDETZKI, H.: *Klin. Wschr.* 29, 615 (1951).
- 150 BÜCHER, Th. u. GARBADE, K. H.: *Biochim. Biophys. Acta* 8, 219 (1952).
- 151 BULMAHN, E.: *I. Diss. Heidelberg* (1951).
- 152 BURBRIDGE, T. u. HINE, C.: *J. Pharmacol.* 103, 337 (1951).
- 152 BURBRIDGE, T., HINE, C. u. SCHICK, K.: *J. Lab. Clin. Med.* 35, 983 (1950).
- 154 BURIAN, R.: *Z. physiol. Chem.* 43, 497 (1904).
- 155 BURTON, R. M.: *zit. n. BERSIN.*
- 156 BURTON, R. M. u. KAPLAN, N. O.: *J. Biol. Chem.* 211, 447 (1954).
- 157 BURTON, R. M. u. STADTMAN, E. R.: *J. Biol. Chem.* 202, 873 (1953).
- 158 CANDELA: *Ann. obstetr.* 52, 325 (1930).
- 159 CANZANELLI, A., GUILD, R. u. RAPPAPORT, D.: *Am. J. Physiol.* 110, 416 (1933).
- 160 CARLSON, KLEITMANN, MUEHLBERGER, McLEAN, GULLICKSON u. CARLSON:
The Univ. of Chicago Press (1934), *zit. n. HAGGARD + GREENBERG.*
- 161 CARPENTER, F. H.: *Acta chem. Scand.* 5, 406 (1951).
- 162 CARPENTER, T. M.: *Proc. Nat. Acad. Sc.* 12, 415 (1926).
- 163 CARPENTER, T. M.: *J. Pharm. exp. Therap.* 37, 217 (1929).
- 164 CARPENTER, T. M.: *Sci. Monthly* 45, 5 (1937).
- 165 CARPENTER, T. M. u. BABCOCK, H.: *Am. J. Physiol.* 49, 128 (1919).
- 166 CARPENTER, T. M. u. LEE, R. C.: *J. Pharmacol. u. exper. Therap.* 60, 254
(1937).
- 167 CARPENTER, T. M. u. LEE, R. C.: *J. Pharmacol. u. exper. Therap.* 60, 264
(1937).
- 168 CARPENTER, T. M. u. LEE, R. C.: *J. Pharm. u. exper. Therap.* 60, 286 (1937).
- 169 CARPENTER, T. M. u. LEE, R. C.: *Arbeitsphysiologie* 10, 130 (1939).
- 170 CARPENTER, T. M. u. LEE, R. C.: *Arbeitsphysiologie* 10, 158 (1939).
- 171 CARPENTER, T. M. u. LEE, R. C.: *Arbeitsphysiologie* 10, 172 (1939).
- 172 CARPENTER, T. M., LEE, R. u. BURDETT, M.: *Am. J. Physiol.* 105, 17 (1933).
- 173 CARRARA: *Atti primo Congr. Assoc. di Med. leg. Genova* (1913),
zit. n. CASIER, THOMAS u. DELAUNOIS.
- 174 CARSON, S. F., RUBEN, S., KAMEN, M. D. u. FORSTER, J. W.: *Proc. Nat.
Acad. Sci.* 27, 475 (1941).
- 175 CARTER u. GODFREY: *Brit. med. J.* 3477, 333 (1927).

- 6 CARTER, GODFREY u. SOUTHGATE: Transact of the med.leg.soc.f.
the sess.1925/26, Bd.20.
Ref.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 11, 102 (1938).
- 7 CARTER u. SOUTHGATE: nRef: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 8, 797 (1925).
- 8 CASIER, H.: Réf.méd.Suisse rom. 79, 87 (1958).
- 9 CASIER, H.u. DELAUNOIS, A.L.: Arch.internat.Pharmacodyn 69, 156 (1943).
- 0 CASIER, H.u. DELAUNOIS, A.L.: L'intoxication par l'alcool éthy-
lique, Paris 1947.
- 1 CASIER, H., THOMAS, F.u. DELAUNOIS, A.L.: Arch.intern.Pharmacodyn.
69, 186 (1943).
- 2 CASSINIS u. BRACALONI: Alcoolémie norm.et alimentare negli
esercizi fisici. Ref.: Ber. Physiol. 55, 207 (1930).
- 3 CASTEX, CAMPONOVO, LABOURT u. FIRMAT: Prensa méd.argent. 38, 55
(1951), zit.n. HULPIEU, FORNEY u. PON ONYETT.
- 4 CHABANIER u. IBARRA-LORING: C.r.Soc.Biol. 79, 8 (1916).
- 5 CHANCE, B.: Acta chem.Scand. 1, 236 (1947).
- 6 CHANCE, B.: J.Biol.Chem. 180, 947 (1949).
- 7 CHANCE, B.: in SUMNER u. MYRBÄCK. The Enzymes, New York (1951),
Bd.II, T.1, S.428.
- 8 CHANCE, B.: in EDSALL, J.T.. Enzymes and Enzyme Systems,
Cambridge 1951, S. 93.
- 9 CHANCE, B.u. WILLIAMS, G.R.: J.Biol.Chem. 217, 395 (1955).
- 0 CHAPHEAU, M.: C.r.Soc.Biol. 116, 887 (1934).
- 1 CHAPHEAU, M.: C.r.Soc.Biol. 116, 889 (1934).
- 2 CHAPHEAU, M.: Thèse Bordeaux (1934), zit.n. LE BRETON (1936).
- 3 CHITTENDEN, MENDEL u. JACKSON: Amer.J.Physiol. 1, 164 (1898).
- 4 CHOU, T.H.u. LIPMANN, F.: J.Biol.Chem. 196, 89 (1952).
- 5 CHRISTIE, KENNER u. TODD: zit.n. BERSIN.
- 6 CLARK, A.J.: in Heffter-Heubners Handb.d.exper.Pharmakol.Erg.
Bd.4, Berlin 1937.
- 7 CLARK, B.B.u. MORRISSEY, R.W.: Amer.J.Physiol. 123, 37 (1938).
- 8 CLARK, B.B., MORRISSEY, R.W.u. FAZEKAS, J.F.: Science 88, 285 (1938).
- 9 CLARK, B.B., MORRISSEY, R.W., FAZEKAS, J.F.u. WELCH, C.S.:
Amer.J.Physiol. 126, 463 (1939).
- 0 CLARK, B.B., MORRISSEY, R.W., FAZEKAS, J.F.u. WELCH, C.S.: Quart.J.
Stud.Alc. 1, 663 (1941).

- 201 CLOPATT, A.: *Scand. Arch. Physiol.* 11, 354 (1901).
- 202 COLLAZU, J. A. u. MORELLI, E.: *J. physiol. path. g n.* 24, 508 (1926).
- 203 CONNSTEIN, W. u. LÜDECKE, K.: *Ber. Physiol.* 52, 1385 (1919).
- 204 COOMBS, R. R.: *Biochem. J.* 21, 1259 (1927).
- 205 COOPERSTEIN, S. J. u. LAZAROW, A.: *J. Biol. Chem.* 232, 695 (1958).
- 206 CORI, C. F.: *J. Biol. Chem.* 76, 755 (1928).
- 207 CORI, G. T., SLEIN, M. W. u. CORI, C. F.: *J. Biol. Chem.* 159, 565 (1945).
- 208 CORI, G. T., SLEIN, M. W. u. CORI, C. F.: *J. Biol. Chem.* 173, 605 (1948).
- 209 CORI, C. F., VELICK, S. F. u. CORI, G. T.: *Biochim. Biophys. Acta* 4, 160
(1950).
- 210 CORI, C. F., VILLIAUME, E. u. CORI, G. T.: *J. Biol. Chem.* 87, 19 (1930).
- 211 CORRAN, H. S., DEWAN, J. G., GORDON, A. H. u. GREEN, D. E.: *Biochem. J.*
33, 1694 (1939).
- 212 CUSHNY, A.: *Amer. J. Physiol.* 40, 17 (1910).
- 213 CUTTING, W., NEWMAN, H. u. YEE, J.: *J. Physiol.* 110, 18 (1949).
- 214 DAHLBERG: *Sv. L kartidn* (1926), S. 1943.
- 215 DANDLIKER, W. B. u. FOX, J. jr.: *J. Biol. Chem.* 214, 275 (1955).
- 216 DANGER: *I. Diss. Göttingen* (1937).
- 217 DANOPOULOS, E.: *Z. exper. Med.* 106, 366 (1939).
- 218 DANOPOULOS, E.: *Z. exper. Med.* 106, 374 (1939).
- 219 DANOPOULOS, E.: *Z. exper. Med.* 106, 406 (1939).
- 220 DANOPOULOS, E., MARATOS, K. u. LOGOTHETOPOULOS, J.: *Acta med. Scand.*
148, 485 (1954).
- 221 De Gaetani, G. F. u. PARMEGGIANI, L.: *Riv. Pat. sper.* 25, 177 (1940).
- 222 DEINHARDT, D.: *Pharmakolog. Beiträge z. Alkoholfrage, Jena* 1931,
Heft 6.
- 223 DECKER, H.: *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* 33, 33 (1940).
- 224 DELHOUGNE, F.: *Arch. exper. Path.* 159, 128 (1931).
- 225 DELAUNOIS, A. L. u. CASIER, H.: *Congr. internat. ind. Fermentations,*
Conf. et commun. 356 (1947), *zit. n. Chem. Abstr.* (1948) 8288e.
- 226 DELL'ACQUA, G.: *Klin. Wschr. Nr.* 8, 330 (1932).
- 227 DEMME: *Zit. n. HANSEN* (1926).
- 228 DEMOLE: *L'encephale* 9, 9 (1914).
- 229 DÉROBERT, L. u. HAUSSE, G.: *La pratique médico-légale*, Paris 1938.
- 230 DERVILÉE, P.: *Ann. Méd. l g.* 16, 598 (1936).
- 231 DETTLING, J.: *Acta méd. l g. et soc.* 1, 845 (1948).
- 232 DEWAN, J. G.: *Brit. med. J.* (1943), 112.
- 233 DEWAN, J. G.: *J. Stud. Alc.* 4, 357 (1943).
- 234 DEWAN, J. G. u. GREEN, D. E.: *Biochem. J.* 32, 626 (1938).
- 235 DIANZANI, M. U.: *Arch. Fisiol.* 50: 175, 181, 187 (1951).

- 6 DIMACCO, G.: zit.n.NICOSIA.
- 7 DIMACCO, G., DE SANTIS, A. u. SANTONI, A.: Rass. Ter. pat. clin. 2, 151
(1930).
- 8 DI MAGGIO, G.: Arch. exper. Path. 221, 434 (1954).
- 9 DIRSCHERL, W.: Z. physiol. chem. 188, 225 (1930).
- 0 DIRSCHERL, W.: Z. physiol. chem. 201, 47 (1931).
- 1 DIRSCHERL, W.: Z. physiol. chem. 219, 177 (1932).
- 2 DIRSCHERL, W. u. HÖFERMANN, H.: Biochem. Z. 322, 237 (1951).
- 3 DIRSCHERL, W. u. PÜTTNER, J.: Z. physiol. chem. 305, 257 (1956).
- 4 DIRSCHERL, W. u. SCHÖLLING, A.: Z. physiol. chem. 252, 53 (1938).
- 5 DIXON, M.: J. Physiol. 35, 346 (1906).
- 6 DIXON, M.: Nature 140, 806 (1937).
- 7 DIXON, M.: Enzymologia 5, 198 (1938).
- 8 DIXON, M.: Ergeb. Enzymforsch. 8, 217 (1939).
- 9 DIXON, M. u. CAPUTTO, R.: Nature 156, 630 (1945).
- 0 DIXON, M. u. HALLIBURTON, R.: zit.n.LINCK.
- 1 DIXON, M. u. KEILIN, D.: Proc. Roy Soc. B 119, 159 (1936).
- 2 DIXON, M. u. LUTWAK-MAN, C.: Biochem. J. 31, 1347 (1937).
- 3 DIXON, M. u. THURLOW, S.: Biochem. J. 18, 971 (1924).
- 4 DIXON, M. u. THURLOW, S.: Biochem. J. 18, 976 (1924).
- 5 DIXON, M. u. THURLOW, S.: Biochem. J. 18, 989 (1924).
- 6 DIXON, M. u. ZERFAS, L. G.: Biochem. J. 34, 371 (1940).
- 7 DOBSON, J. E.: J. Chem. Soc. 127, 2866 (1925).
- 8 DOGIEL, J.: Arch. ges. Physiol. 8, 604 (1874).
- 9 DOMENICI, DONATI u. RECK: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 14, 313 (1939).
- 0 DONATELLI, L.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 12, 654 (1937).
- 1 DONTCHEFF, L.: C. r. Soc. Biol. 126, 462 (1937).
- 2 DONTCHEFF, L.: C. r. Soc. biol. 126, 465 (1937).
- 3 DONTCHEFF, L.: C. r. Soc. biol. 130, 1404 (1939).
- 4 DONTCHEFF, L.: C. r. Soc. biol. 130, 1406 (1939).
- 5 DONTCHEFF, L.: C. r. Soc. biol. 130, 1410 (1939).
- 6 DOTZAUER, REDETZKI, JOHANNSMIEIER u. BÜCHNER: Dtsch. Z. gerichtl.
Med. 41, 15 (1952).
- 7 DRUCKREY, H. u. KÜPFMÜLLER, K.: Die Pharmacie, 8. Beiheft, 1. Erg. Bd.
Berlin 1949.
- 8 DRURY, D. R. u. WICK, A. N.: J. biol. Chem. 203, 411 (1953).
- 9 DUCHECK: zit.n.CASIER, THOMAS u. DELAUNOIS.
- 0 DUMAZERT, C. u. DETIEUX, M. L.: C. r. Soc. biol. 137, 452 (1943).

- 271 DUNKER, E. u. HALBACH, H.: Z.klin.Med. 148, 477 (1949).
- 272 DUPRÉ, A.: Proc.Roy.Soc. 20, 268 (1872).
- 273 DYBING, F.: Acta pharmacol.toxicol. 1, 77 (1945).
- 274 DYBING, O. u. RASMUSSEN, E.: Biochem.Z. 306, 337 (1940).
- 275 VAN DYKE u. AMES: Acta Endocrinol. 7, 110 (1951).
- 276 EADIE, G.S.: J.Biol.Chem. 146, 85 (1942).
- 277 EDA: zit.n.ELBEL.
- 278 EDELMANN, I.S.: Surg.gynec.obstet. 95, 1 (1952).
- 279 EDKINS, N. u. MURRAY, M.: J.Physiol. 59, 271 (1924).
- 280 EDKINS, N. u. MURRAY, M.: J.Physiol. 66, 102 (1928).
- 281 EDKINS, N. u. MURRAY, M.: J.Physiol. 71, 403 (1931).
- 282 EGER, W.: Med.Monatschr. 6, 363 (1952).
- 283 EGER, W. u. OTTENSMEIER, H.: Virchow's Archiv 322, 175 (1952).
- 284 EGGLETON, M.G.: J.Physiol. 98, 228 (1940).
- 285 EGGLETON, M.: J.Physiol. 98, 239 (1940).
- 286 EGGLETON, M.G.: J.Physiol. 101, 172 (1942).
- 287 EGGLETON, M.G.: J.Physiol. 104, 312 (1946).
- 288 EGOLINSKI, J.A.: J.Fisiol.USSR 22, 709 (1936), n.Ref.Chem.Zbl. 1
(1937), 4654.
- 289 EICHELHARD, I.: I.Diss.Bonn (1952).
- 290 ELBEL, H.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 25, 124 (1935).
- 291 ELBEL, H.: Forsch.Alkoholfrage H 1 (1937).
- 292 ELBEL, H.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 30, 218 (1938).
- 293 ELBEL, H.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 33, 258 (1940).
- 294 ELBEL, H.: Handwörterbuch der gerichtlichen Medizin u. Natur-
wissenschaftlichen Kriminalistik, Berlin
(1940) S. 40.
- 295 ELBEL, H.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 39, 538 (1948/49).
- 296 ELBEL, H.: Med.Welt (1951), S. 1106 u. 1151.
- 297 ELBEL, H. u. SCHLEYER, F.: Blutalkohol, Stuttgart (1956).
- 298 ELBEL, H.: Experientia XV, 257 (1958).
- 299 ELBEL, H. u. LIECK, G.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 26, 270 (1936).
- 300 ELBEL, H. u. SCHMIDT, J.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 33, 287 (1941).

- 01 ELLERBROOK, L.u. VAN GAASBEEK, C.: J. amer. med. Assoc. 122, 996 (1943).
- 02 EMBDEN: Klin. Wschr. 1, 401 (1922).
- 03 EMBDEN u. BADERS: Biochem. Z. 45, 157 (1912).
- 04 ENZER, N., SIMONSON, E. u. BALLARD, G.: Amer. J. clin. Pathol. 14, 333
(1944).
- 05 ERWTEMAN, J. u. HEERES, P. A.: Acta med. Scand. 96, 198 (1938).
- 06 V. EULER, H.: Chemie der Enzyme, Bd. II, 3, München 1934.
- 07 V. EULER, H.: Ergeb. Physiol. biol. Chem. exper. Pharmacol. 38, 1 (1936).
- 08 V. EULER, H., ADLER, E. u. HELLSTRÖM, H.: Svensk. Kem. Tid. 47, 290 (1935).
- 09 V. EULER, H., ADLER, E. u. HELLSTRÖM, H.: Z. physiol. Chem. 241, 239 (1936).
- 10 V. EULER, H., ADLER, E. u. STEENHOFF-ERIKSEN, T.: Z. physiol. Chem. 248,
227 (1937).
- 11 V. EULER, H., ALBERS, H. u. SCHLENK, F.: Z. physiol. Chem. 237, I (1935).
- 12 V. EULER, H. u. BRUNIUS, E.: Z. physiol. Chem. 175, 52 (1928).
- 13 V. EULER, H. u. MYRBÄCK, K.: Z. physiol. Chem. 131, 179 (1923).
- 14 V. EULER, H. u. SCHLENK, F.: Z. physiol. Chem. 246, 64 (1937).
- 15 V. EULER, H. u. SCHLENK, F.: Klin. Wschr. 18, 1109 (1939).
- 16 V. EULER, H., SCHLENK, F., HEIWINKEL, H. u. HÖGBERG, B.: Z. physiol. Chem.
256, 208 (1938).
- 17 EWING, S.: J. Stud. Alc. 1, 483 (1940).
- 18 VAN EYS, J., CIOTTI, M. M. u. KAPLAN, N. O.: J. Biol. Chem. 231, 571 (1958).
- 19 VAN EYS, J., CIOTTI, M. M. u. KAPLAN, N. O.: Biochem. biophys. Acta 23,
581 (1957).
- 20 VAN EYS, J. u. KAPLAN, N. O.: Biochim. biophys. Acta 23, 574 (1957).
- 21 VAN EYS, J. u. KAPLAN, N. O.: J. Amer. Chem. Soc. 79, 2782 (1957).
- 22 VAN EYS, J., KAPLAN, N. O. u. STOLZENBACH, F. E.: Biochim. Biophys. Acta
23, 221 (1957).
- 23 FABRE, R.: Bull. Soc. Chim. biol. 8, 429 (1926).
- 24 FABRE, R. u. KAHANE, E.: J. Pharmacol. exper. Therap. 27, 426 (1938).
- 25 FABRE, R. u. LEHEUZEY, E.: Bull. Soc. Chim. biol. 26, 49 (1944).
- 26 FABRE, R., REGNIER, P. u. GRASSET: Ann. pharmac. franc. 7, 26 (1949).
- 27 FAITELBERG, R.: J. Fiziol. USSR 13, 224 (1930), zit. n. CASIER u.
DELAUNOIS.
- 28 FAICK: Dtsch. Klinik (1854) Nr. 33.
- 29 FARELL: J. Urol. 40, 62 (1938).
- 30 FAURE, W. u. LOEWE, S.: Biochem. Z. 143, 47 (1923).

- 331 FAZEKAS, J.u.RENGEL, B.: Arch.exper.Path. 222,337 (1954).
- 332 FEARON, W.R.u.WEBB, D.A.: Analyst 61,539 (1936).
- 333 FIESSINGER, N., BÉNARD, H., COURTIAL, J.u.DERMER, L.: C.r.Soc.Biol.
122,1255 (1936).
- 334 FIORENTINI, A.: Probl. alim. 2,40 (1932).
- 335 V.FISCHER, F.: I.Diss.Bern (1945).
- 336 FISCHER, W.: Arch.exper.Path.Pharmacol. 80,93 (1917).
- 337 FISHER, H.F., CONN, E.E., VENNESLAND, B.u.WESTHEIMER, F.H.:
J.Biol.Chem. 202,687 (1953).
- 338 FISHER, H.F., OFNER, P., CONN, E.E., VENNESLAND, B.u.WESTHEIMER, F.H.:
Federation. Proc. 11,211 (1952).
- 339 FISH u.NELSON: Proc.Iowa Acad.Sci. 49,263 (1942).
- 340 FLASCHENTRÄGER, u.LEHNARTZ: Physiologische Chemie II, 2a, S.486,
Heidelberg (1956).
- 341 FLEISCHMANN, W.: Biochem.Z. 219,7 (1930).
- 342 FLEISCHMANN, W.u.TREVANI, E.: Biochem.Z. 232,123 (1931).
- 343 FLEMING, R.u.REYNOLDS, D.: J.Pharmacol.exper.Therap. 54,236(1935).
- 344 FLEMING, R.u.STOTZ, E.: Arch.Neur. 33,492 (1935).
- 345 FLEMING, R.u.STOTZ, E.: Arch.Neur. 35,117 (1936).
- 346 FOOTE, H.W.u.SCHOLES, S.R.: J.Am.Chem.Soc. 33,1309 (1911).
- 347 FORD, W.H.: J.Elliot.Soc.Nat.Hist. 1,43(1859), zit.n.FORD.
- 348 FORD, W.H.: J.Physiol. 34,430 (1906).
- 349 FORNARI, A.: Minerva méd.lég. 71,173 (1951).
- 350 FORSANDER, O., RÄIHÄ, N.u.SUOMALAINEN, H.: Z.physiol.Chem. 312,
243 (1958).
- 351 FORSTER, B.: Kriminalistik 8,45. (1954).
- 352 FORSTER, B.: Dtsch.Z.gerichtl. Med. 45,221 (1956).
- 353 FORSTER, B.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 47,599 (1958).
- 354 FRAENCKEL, P.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 11,129 (1928).
- 355 FRANK, D.J.: J.exper.Zoolog. 6,571 (1909).
- 356 FRANKE, W.: in H.V.EULER, Chemie der Enzyme, Bd.II, T.2, München 1934.
- 357 FRANZEN: Arch.exper.Path. 134,129 (1928).
- 358 FRERICHs: Handwörterbuch der Physiologie, Bd.3, 808 (1846).
- 359 FRIDMAN: I.Diss.Petersburg (1901), zit.n. MILES.
- 360 FRIEDEMANN, E.T.: Biochem.Z. 55,436 (1913).

- 61 FRIEDEMANN, T.E.: J.biol.Chem. 105,28 (1934).
- 62 FRIEDEMANN, T.E.u.BROOK: Proc.amer.Soc.biol.Chem. 37,30 (1936).
- 63 FRIEDEMANN, T.E.u.KLASS, R.: J.Biol.Chem. 115,47 (1936).
- 64 FRIEDEMANN, T.E.u.KIMECIAK, T.C.: Proc.Soc.exper.Biol.Med. 40,
669 (1939).
- 65 FRIEDEMANN, T.E., MOTEL, W.u.NECHELES, H.: J.Labor.clin.Med. 23,
1007 (1938).
- 66 FRIEDMANN: Ref.Zentralbl. Psych. 26,594 (1913).
- 67 V.FRIEDRICH, L.u.BOKOR, G.A.: Dtsch.med.Wschr. 59,175 (1933).
- 68 FROHN, H.: I.Diss.Bonn (1951).
- 69 FUHRMAN, F.A.: Physiol.Rev. 26,247 (1946).
- 70 FUHRMAN, F.A.u.FIELD, J.: Proc.Soc.exper.Biol.Med. 69,331 (1948).
- 71 GABBE: Dtsch.Arch.klin.Med. 122,81 (1917).
- 72 GAEBELIN, R.: I.Diss.Halle 1894.
- 73 GALAMINI, A.: Ref.: Ber.Physiol. 69,607 (1932).
- 74 GEBHARD: I.Diss.Göttingen (1937).
- 75 GEE u.CHAIKOFF: J.Biol.Chem. 70,151 (1926).
- 76 GEHLEN, W.: Arch.exper.Path.Pharmakol. 171,541 (1933).
- 77 GEPPERT, J.: Arch.exper.Path.Pharmacol. 22,367 (1887).
- 78 GERHARD, G.A.: I.Diss.Bonn (1951).
- 79 GETTLER, A.O.: New Engl.J.Med. 201,724 (1929).
- 80 GETTLER, A.O.u.FREIREICH, A.W.: J.Biol.Chem. 92,199 (1931).
- 81 GETTLER, A.O.u.FREIREICH, A.W.: Amer. J.Surg. 27,328 (1935).
- 82 GETTLER, A.O., FREIREICH, A.W.u.SCHWARTZ, H.: Amer.J.clin.Path. 14,
365 (1944).
- 83 GETTLER, A.O., NIEDERL, I.B.u.BENEDETTI-PICHLER, A.A.: J.Amer.
chem.Soc. 54,1476 (1932).
- 84 GETTLER, A.O., NIEDERL, I.B.u.BENEDETTI-PICHLER, A.A.: Mikrochem.
11,167 (1932).
- 85 GETTLER, A.O.u.TIBER, G.: Arch.Path.Clin.Med. 3,75+218 (1927).
- 86 GILLISSEN, G.: Ärztl.Praxis 7,2 (1955).
- 87 GLOCK, G.E.u.McLEAN, P.: Biochem.J. 61,381 (1955).
- 88 GLOCK, G.E.u.McLEAN, P.: Biochem.J. 61,388 (1955).
- 89 GLOCK, G.E.u.McLEAN, P.: Biochem.J. 61,397 (1955).
- 90 GODDARD: Lancet 167,1132 (1904).

- 391 GOICHER, B.F.: Z.Neur. 137, 745 (1931).
- 392 GOLDBERG, L.: Scand. Arch. Physiol. 77, 30 (1937).
- 393 GOLDBERG, L.: Acta physiol. Scand. 5, 1 (1943).
- 394 GOLDBERG, L.: Verkan på den mänskliga organism av Maltdrycker
med olika alkoholhalt. Stockholm 1951.
- 395 GOLDBERG, L.: Alcohol and Road Traffic, Stockholm 1951, I, S. 85.
- 396 GOLDBERG, L. u. STÖRTEBECKER, T.P.: Scand. Arch. Physiol. (1941) 71.
- 397 GOLDBERG, L. u. STÖRTEBECKER, T.P.: Acta Physiol. Scand. 5, 289 (1941).
- 398 GOLDFARB, W. u. BOWMAN, K.M.: Proc. Soc. exper. Biol. Med. 39, 471 (1939).
- 399 GOLDFARB, W., BOWMAN, K.M. u. PARKERS, S.: J. clin. Invest 43, 581 (1939).
- 400 GOLDFARB, W., BOWMAN, K.M. u. PARKER, S.: Amer. J. Physiol. 126, 504 (1939).
- 401 GOLDHAHN: Dtsch. Z. Chir. 293, 241 (1933).
- 402 GORDON, A.H., GREEN, D.E. u. SUBRAHMANYAN, V.: Biochem. J. 34, 764 (1940).
- 403 GORDONOFF, T.: in: Die Alkoholfrage in der Schweiz, Bd. 1, H. 2, S. 17.
- 404 GORECZKY, L.: Overskepzés 32, 391 (1942).
- 405 GORNALL, A.G., BARDWILL, C.J. u. DAVID, M.M.: J. Biol. Chem. 177, 751 (1949).
- 406 GOSSELIN, G.: Thèse Paris (1933).
- 407 GRAEFE, W.: I. Diss. Heidelberg 1951.
- 408 GRAF, O. u. FLAKE, E.: Arbeitsphysiol. 6, 141 (1932).
- 409 GRAHAM, W.D.: J. Pharm. Pharmacol. 3, 160 (1951).
- 410 GREEN, D.E.: Biochem. J. 28, 1550 (1934).
- 411 GREEN, D.E., WESTERFELD, W.W., VENNESLAND, B. u. KNOX, W.E.: J. Biol.
Chem. 145, 69 (1942).
- 412 GREENBERG, L.A.: J. Stud. Alc. 3, 347 (1942).
- 413 GREGORY, R., EWING, P.L. u. DUFF-WHITE, V.: Proc. Soc. exper. Biol. Med.
54, 206 (1943).
- 414 GREGORY, R., EWING, P.L., DUFF-WHITE, V. u. THOMAS, D.: Proc. Soc. exper.
Biol. Med. 54, 209 (1943).
- 415 GRÉHANT, N.: C.r. Acad. Sci. 120, 1154 (1895).
- 416 GRÉHANT, N.: C.r. Soc. Biol. 48, 839 (1896).
- 417 GRÉHANT, N.: C.r. Acad. Sci. 129, 746 (1899).
- 418 GRÉHANT, N.: C.r. Soc. Biol. 52, 894 (1900).
- 419 GRÉHANT, N.: C.r. Soc. Biol. 55, 225+376 (1903).
- 420 GRÉHANT, N.: C.r. Soc. Biol. 55, 802 (1903).

- 1 GRÉHANT, N.: C.r.Soc.Biol. 55, 1264 (1903).
2 GRÉHANT, N.: J.Physiol. Path. gén. 9, 978 (1907).
3 GRÉHANT, N.u.QUINQUAND, E.: C.r.Soc.Biol. 35, 126 (1883).
4 GREMELS, H.: Arch.exper.Path.Pharmakol. 203, 255 (1944).
5 GREMELS, H.: Arch.exper.Path.Pharmakol. 205, 57 (1948).
6 GREMELS, H.: Klin.Wschr. 26, 447 (1948).
7 GRUBBS, R.C.u.HITCHCOCK, F.A.: J.Nutrit. 15, 229 (1938).
8 GRÜNER, O.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 44, 187 (1955).
9 GRÜNER, O.: Habil.Schr. Frankfurt a. M. (1956).
0 GRÜNER, O.: Dtsch.Z.gerichtl. Med. 46, 744 (1958).
1 GRÜNER, O.u.PTASNIK, H.: Mü.med.Wschr. 95, 931 (1953).
2 GRÜNER, O.u.SATTLE, H.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 47, 276 (1958).
3 GYLIS: Psychol.Arb. 9, 157 (1927).
4 HAGGARD, H.W.u.GREENBERG, L.A.: J.pharmacol.exper.Therap. 52, 137
(1934).
5 HAGGARD, H.W.u.GREENBERG, L.A.: J.Pharmacol.exper.Therap. 52, 150
(1934).
6 HAGGARD, H.W.u.GREENBERG, L.A.: J.Pharmacol.exper.Therap. 52, 167
(1934).
7 HAGGARD, H.W.u.GREENBERG, L.A.: J.Amer.Med.Assoc. 104, 2160 (1935).
8 HAGGARD, H.W.u.GREENBERG, L.A.: Science 85, 608 (1937).
9 HAGGARD, H.W.u.GREENBERG, L.A.: J.Pharmacol.exper.Therap. 68, 482
(1940).
0 HAGGARD, H.W.u.GREENBERG, L.A.: J.Pharmacol.exper.Therap. 69, 252
(1940).
1 HAGGARD, H.W.u.GREENBERG, L.A.: J.Stud.Alc. 4, 3 (1943).
2 HAGGARD, H.W.u.GREENBERG, L.A.u.CARROL, R.P.: J.Pharmacol.exper.
Therap. 71, 349 (1941).
3 HAGGARD, H.W., GREENBERG, L.A., CARROL, R.P.u.MILLER, D.P.: J.Amer.
Med.Ass. 115, 1680 (1940).
4 HAGGARD, H.W., GREENBERG, L.A.u.LOLLI, G.: J.Stud.Alc. 1, 684 (1941).
5 HAGGARD, H.W., GREENBERG, L.A., MILLER, D.P.u.CARROL, R.P.: J.lab.
clin.Med. 26, 1527 (1941).

- 446 HALD, J.u. JACOBSEN, E.: Acta pharmacol. toxicol. 4, 305 (1948).
- 447 HALD, J., JACOBSEN, E.u. LARSEN: Acta pharmacol. toxicol. 4, 285 (1948).
- 448 HALD, J., JACOBSEN, E.u. LARSEN, V.: Acta pharmacol. toxicol. 5, 179
(1949).
- 449 HALD, J., JACOBSEN, E.u. LARSEN, V.: Acta pharmacol. toxicol. 5, 298
(1949).
- 450 HALD, J.u. LARSEN, V.: Acta pharmacol. toxicol. 5, 292 (1949).
- 451 HALSEY, Y.D.: J. Biol. Chem. 214, 589 (1955).
- 452 HAMILL, P.: J. Physiol. 39, 476 (1910).
- 453 HANDLER, P.u. KOHN, H.J.: J. Biol. Chem. 150, 447 (1943).
- 454 HANDOVSKY, H., VAN HECKE, W.u. THOMAS, F.: Acta pharmacol. toxicol.
9, 18 (1953).
- 455 HANDWERK, W.: Pharmakologische Beiträge zur Alkoholfrage
(Jena ; 927) H.2.
- 456 HANEBOG: Acta med. Scand. 41, Suppl. I (1921).
- 457 HANSEN, K.: Arch. Internat. Pharmacodyn. 30, 355 (1925).
- 458 HANSEN, K.: Biochem. Z. 160, 291 (1925).
- 459 HANSEN, K.: Scand. Arch. Physiol. 46, 314 (1925).
- 460 HANZLICK u. COLLINS: J. Pharmacol. exper. Therap. 5, 185 (1913).
- 461 HARDEN, A.: Alcoholic Fermentation, London (1932).
- 462 HARDEN, A.u. YOUNG, W.J.: J. Physiol. 32, Proc. of Nov. 1904 (1905).
- 463 HARDEN, A.u. YOUNG, W.J.: Proc. Roy. Soc. (London) B 77, 405 (1906).
- 464 HARGER, R.N., FORNEY, R.B.u. BARNES, H.B.: J. lab. Clin. Med. 36, 306
(1950).
- 465 HARGER, R.N.u. GOSS, A.L.: Am. J. Physiol. 112, 374 (1935).
- 466 HARGER, R.N.u. HULPIEU, H.R.: Proc. Soc. Biol. Med. 32, 1247 (1935).
- 467 HARGER, R.N.u. HULPIEU, H.R.: J. Pharmacol. exper. Therap. 54, 145
(1935).
- 468 HARGER, R.N.u. HULPIEU, H.R.: Science 81, 6 (1935).
- 469 HARGER, R.N., HULPIEU, H.R.u. COLE, U.V.: Fed. Proc. 4, 123 (1945).
- 470 HARGER, R.N., u. HULPIEU, H.R.u. LAMB, E.B.: J. Biol. Chem. 120, 689 (1938).
- 471 HARGER, R.N., LAMB, E.B.u. HULPIEU, H.R.: J. Amer. med. Assoc. 110, 779
(1938).
- 472 HARGER, R.N., RANEY, B.B., BRIDWELL, E.G.u. KITCHEL, M.F.: J. Biol.
CHEM. 183, 197 (1950).
- 473 HARTING, J.: Federation Proc. 10, 195 (1951).
- 474 HARTING, J.u. VELICK, S.F.: J. Biol. Chem. 207, 857 (1954).
- 475 HARTING, J.u. VELICK, S.F.: J. Biol. Chem. 207, 867 (1954).

- 76 HAUFE: Pharm.Beitr.Alkoholfr. H.4, Jena (1928).
- 77 HAUSMANN: Forschung Alkoholfrage 48 (1940) 85.
- 78 HAUSSER,G.u.TRUFFERT,L.: Presse Méd. 48, 1067 (1940).
- 79 HAYES,J.E.u.VELICK,S.F.:J.Biol.Chem. 207,225 (1954).
- 80 HEBOLD: Dtsch.Z.gerichtl. Med. 47,619 (1958).
- 81 HEFFTER: Med.Naturwiss.Arch. 1,81 (1907).
- 82 HEGSTED,D.M.,VITALE,I.I.u.DI GIORGIO,I.:Federation Proc. 12,
416 (1953).
- 83 HEILNER,E.: Mü.Med.Wschr. 1908,Nr.49.
- 84 HEILNER,E.: Mü.Med.Wschr. 41, 1422 (1924).
- 85 HEIM,F.,LANZ,W.,GRIES,G.u.AMELUNG,D.:Arch.exper.Path.214,
280 (1952).
- 86 VAN HECKE,W.: Ann.Méd.lég. 31, 291 (1951).
- 87 VAN HECKE,W.,HANDOVSKY u.THOMAS,F.:Ann.Méd.lég.31,289 (1951).
- 88 VAN HECKE,W.,HANDOVSKY u.THOMAS,F.:Ann.Méd.lég.31,291 (1951).
- 89 HECKSTEDEN,W.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 30,90 (1938).
- 90 HECKSTEDEN,W.: Kongr.Ges.Gerichtl.Med.,Bonn (1938),S.408.
- 91 HECKSTEDEN,W.u.FEHLER,W.:Dtsch.Z.gerichtl.Med.36,311 (1942).
- 92 HELLERMANN,L.,CHINARD,F.P.u.DEITZ,V.R.:J.Biol.Chem.147,443
(1943).
- 93 HELMREICH,E.,GOLDSCHMIDT,ST.,LAMPRECHT,W.u.RITZL,F.:Z.physiol.
Chem. 292, 184 (1953).
- 94 HELMREICH,E.,HOLZER,H.,LAMPRECHT,W.u.GOLDSCHMIDT,ST.: Z.Phy-
siol.Chem. 297, 113 (1954).
- 95 HENDERSON: zit.n. GRAF.
- 96 HENNICH,S.: Ber.Physiol. 59, 218 (1926).
- 97 HENRIJEAN,F.: Bull.Acad.Roy.Belge III serie,vol. 5,113(1883).
- 98 HENRY,R.J.,KIRKWOOD,C.F.,BERKMAN,S.,HOUSEWRIGHT,R.D.u.HENRY,J.:
J.Lab.Clin.Med. 33,241 (1948).
- 99 HERBERT,D.,GORDON,H.,SUBRAHMANYAN,V.u.GREEN,D.E.:Biochem.J.34,
1108 (1940).
- 00 HERBERT,D.u.PINSENT,J.:Biochem.J.43,203 (1948).
- 01 HERING,G.: I.Diss.Erlangen (1952).
- 02 HERMANN,H.: Lehrbuch der experimentellen Toxikologie,Berlin
1874 ,S. 263.
- 03 HETZEL,F.: I,Diss.Bonn (1950).
- 04 HEUBACH,H.: I.Diss.Bonn (1875),zit.n. MILES.
- 05 HEUBACH,H.: Arch.exper.Path. 8,446 (1878).

- 506 HEYDT, A. VON DER: Fortschr. Neur. 8, 399 (1936).
- 507 HIGGINS, H. L.: Amer. J. Physiol. 41, 258. (1916).
- 508 HIMWICH, H. E., NAHUM, L. H., PAKIETEN, F., FAZEKAS, J. F., DUBOIS, D.
u. GILDEA, E. F.: J. Amer. Med. Assoc. 100, 651 (1933).
- 509 HINE, C. H., ANDERSEN, H. H., MACKLIN, E. A., BURBRIDGE, T. N., SIMON, A.
u. BOWMANN, K. M.: J. Pharmacol. exper. Therap. 98, 13 (1950).
- 510 HINE, C. H., BURBRIDGE, T. N., MACKLIN, E. A., ANDERSEN, H. H. u. SIMON, A.
J. Clin. Invest. 31, 317 (1952).
- 511 HINSBERG, K. u. BREUTEL, E.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 31, 194 (1939).
- 512 HIRSCH, J.: Biochem. Z. 77, 129 (1916).
- 513 HIRSCH, J.: Biochem. Z. 131, 178 (1922).
- 514 HIRSCHFELDER, A. D. u. MAXWELL, H. C.: Amer. J. Physiol. 70, 520 (1924).
- 515 HJELT, E.: Tirfing 43, 150 (1949), zit. n. JACOBSEN (1952).
- 516 HOAGLAND, C. L. u. WARD, S. M.: J. Biol. Chem. 146, 115 (1942).
- 517 HOCH, F. L. u. VALLEE, B. L.: J. Biol. Chem. 221, 491 (1956).
- 518 HOCH, F. L., WILLIAMS, R. J. P. u. VALLEE, B. L.: J. Biol. Chem. 232, 453
(1958).
- 519 HOFMANN, E. C. G.: Biochem. Z. 327, 273 (1955).
- 520 HOGEBOOM, G. H. u. SCHNEIDER, W. C.: J. Biol. Chem. 197, 611 (1952).
- 521 HOLTON, F. A., HÜLSMANN, W. C., MYERS, D. K. u. SLATER, E. C.: Biochem. J.
67, 591 (1958).
- 522 HOLZER, H.: in "Biologie u. Wirkung der Fermente", Heidelberg
(1953).
- 523 HOLZER, H., BUSCH, D. u. KRÖGER, H.: Z. Physiol. Chem. 313, 184 (1958).
- 524 HOLZER, H., GOLDSCHMIDT, ST., LAMPRECHT, W. u. HELMREICH, E.: Zeitsch.
physiol. Chem. 297, 1 (1954).
- 525 HOLZER, H., HAAN, J. u. SCHNEIDER, S.: Biochem. Z. 326, 451 (1955).
- 526 HOLZER, H. u. HOLLDORF, A.: Biochem. Z. 329, 283 (1957).
- 527 HOLZER, H. u. HOLZER, E.: Z. physiol. Chem. 291, 67 (1952).
- 528 HOLZER, H. u. SCHNEIDER, S.: Klin. Wschr. 1955, 1006.
- 529 HOLZER, H., SCHNEIDER, S. u. LANGE, K.: Angew. Chem. 67, 276 (1955).
- 530 HOPKINS, F. G. u. MORGAN, E. J.: Biochem. J. 32, 611 (1938).
- 531 HOPPE-SEYLER: Physiologische Chemie IV. Teil, Berlin 1881,
S. 957 + 958.
- 532 HORECKER, B. L. u. HEPPEL, L. A.: J. Biol. Chem. 178, 683 (1949).
- 533 HORSEY, W. J.: J. Neuropathol. 12, 368 (1953).
- 534 HOYER, D. P.: Dtsch. Essigindust. 3, 122 (1899).
- 535 HUENNEKENS, F. M. u. GREEN, D. E.: Arch. Biochem. 27, 418 (1950).

- 5 HUGHES, D.E.u.WILLIAMSON, D.H.: Biochem.J. 51, 330 (1952).
- 7 HULPIEU, H.R.u.COLE, V.V.: J.Stud.Alc. 7, 89 (1946).
- 8 HULPIEU, H.R., COLE, V.V.u.SMOLENSKI, U.: J.Stud.Alc. 8, 553 (1948).
- 9 HULPIEU, H.R., FORNEY, R.B.u.PON ONYETT, H.: J.Stud.Alc. 15, 9 (1954).
- 0 HUNT, R.: Publ.Health Rep. 33, (1907).
- 1 HUNTER u.MUDD: Bost.med.J. 190, 971 (1924).
- 2 HURTLEY, W.H.: Quart.J.Med. 9, 301 (1916).
- 3 ICHIARA, A.u.GREENBERG, D.M.: J.Biol.Chem. 225, 949 (1957).
- 4 IJIRI, J.: Mitt.med.Akad.Kioto 26, 813 (1939), Ref.Chem.Zbl.II,
1315 (1940).
- 5 INONYL u.MICHI: Bull.inst.physico.chem. 16, 62 (1937),
n.Ref.ChemZbl.II, 1315 (1940).
- 6 IVERSEN, P., STOCHHOLM-BORRESEN, C.u.CLAUSEN, J.: Hosp.tid.
(1938) 639, Ref.Dtsch.Z.gerichtl.Med. 30, 285
(1939).
- 7 IWAND, A.: I.Diss.Bonn (1954).
- 8 JACOBSEN, E.: Biochim.Biophys.Acta 4, 330 (1950).
- 9 JACOBSEN, E.: J.Pharmacol.exper.Therap. 4, 107 (1952).
- 0 JACOBSEN, E.: Nature 58, 645 (1952).
- 1 JACOBSEN, E.u.LARSEN, V.: Acta pharmacol.toxicol. 5, 285 (1949).
- 2 JACOBSON, J.: Z.physiol.Chem. 16, 340 (1892).
- 3 JACOBSON, K.B.u.KAPLAN, N.O.: J.Biol.Chem. 226, 603 (1957).
- 4 JAGANNATHAN, V.u.SCHWEET, R.S.: J.biol.Chem. 196, 551 (1952).
- 5 VON JAKSCH, R.: zit.n. FORD.
- 6 JANDORF, B.J.: J.Biol.Chem. 150, 89 (1943).
- 7 JANUSZKIEWICZ: Pamiętnik towarzystwa lecharskiego 105, 431 (1909)
zit.n. DEINHARDT.
- 8 JEDEIKIN, L.u.WEINHOUSE, S.: J.Biol.Chem. 213, 271 (1955).
- 9 JELLINEK, E.M.: Alcohol Addiction and Chronic Alcoholism,
New Haven 1942.
- 0 JERVIS, G.A.: J.Stud.Alc. 3, 533 (1943).
- 1 JETTER, W.W.: Amer.J.med.Sci. 196, 475 + 487 (1938).
- 2 JETTER, W.W.: Clinics 1, 1487 (1943).
- 3 JETTER, W., MOORE, W.u.FORRESTER, G.C.: Amer.J.Clin.Path. 5, 75 (1941).
- 4 JOHANNSMIEIER, K.u.REDETZKI: Biochem.Z. 326, 515 (1955).
- 5 JOHANNSMIEIER, K., REDETZKI, H.u.PFELEIDERER, G.: Klin.Wschr. 32,
560 (1954).

- 566 JOKIPIII, S.G.: Experimental Studies on blood alcohol in healthy subjects and in some diseases, Helsinki 1951.
- 567 JOSEPHSON, B.u. ASPLUND, A.G.: Svensk.Läkartidning 33, 1564 (1948).
- 568 JOWETT, M.: J.Physiol. 92, 322 (1938).
- 569 JUCKENACK: Z.Unters. Nährmitt. 16, 732 (1908).
- 570 JUNGE, K.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 29, 1 (1937).
- 571 JUNGMICHEL, G.: Arch.exper. Path. 173, 388 (1933).
- 572 JUNGMICHEL, G.: Alkoholbestimmung im Blut, Berlin 1933.
- 573 JUNGMICHEL, G.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 21, 463 (1933).
- 574 JUNGMICHEL, G.: Allg.Z.Psychiatr. 100, 444 (1933).
- 575 JUNGMICHEL, G.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 28, 80 (1937).
- 576 JUNGMICHEL, G.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 27, 227 (1937).
- 577 JUNGMICHEL, G.: Kongr.gerichtl.Med., Bonn (1938), S.373.
- 578 JUNGMICHEL, G.u.MÜLLER, E.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 28, 75 (1937).
- 579 JUNI, E.: J.Biol.Chem. 195, 727 (1952).
- 580 JUST u.HASSER: Brauerei.wiss.Beilage 3, 57 (1950).
- 581 KAHANE, E.: Ann.Méd.lég. 16, 399 (1936).
- 582 KALTER, S.u.KATZENSTEIN, C.: Mü.med.Wschr. 79, 793 (1932).
- 583 KANAI, J.: Biochem.Z. 262, 41 (1933).
- 584 KANITZ, H.R.: Arch.exper.Path. 183, 380 (1936).
- 585 KAPLAN, N.O.u.CIOTTI, M.M.: J.Biol.Chem. 201, 785 (1953).
- 586 KAPLAN, N.O.u.CIOTTI, M.M.: J.Biol.Chem. 211, 431 (1954).
- 587 KAPLAN, N.O., COLOWICK, S.P.u.NEUFELD, E.F.: J.Biol.Chem. 195, 107 (1952).
- 588 KAPLAN, N.O., GOLDIN, A., HUMPHREYS, S.R.u.STOLZENBACH, F.E.: J.Biol.Chem. 226, 365 (1957).
- 589 KAPLAN, N.O.u.GROSSMAN: zit.n. VAN EYS u. KAPLAN.
- 590 KAREL, FLEISCHER u.LÖEWEN: Am.J.Physiol. 153, 268 (1948).
- 591 KARRER, P., RINGIER, B.H., BÜCHLI, J., FRITZCHE, H.u.SOLMSEN, U.: Helv.chim.Acta 20, 55 (1937).
- 592 KARRER, P., SCHWARZENBACH, G., BENZ, F.u.SOLMSEN, U.: Helv.chim.Acta 19, 811 (1936).
- 593 KASK, M.: Fol.neuropath.eston. 9, 187 (1929), zit.n.GOLDBERG u. STÖRTEBECKER.
- 594 KATZENELBOGEN, E., AXELROD, A.E.u.ELVEHJEM, C.A.: J.Biol.Chem. 146, 611 (1941).
- 595 KAUTZSCH, M.: Über die Resorption einiger Alkohole von verschiedenem Siedepunkt im Magen, Halle 1898.

- KEESER, E. u. OELKERS, H. A.: Arch. exper. Path. 186, 606 (1937).
- KEESER, E. u. VINCKE, E.: Klin. Wschr. 19, 583 (1940).
- KEILIN, D. u. HARTREE, E. F.: Proc. Roy. Soc. B119, 141 (1936).
- KEILIN, D. u. HARTREE, E. F.: Biochem. J. 39, 293 (1945).
- KINARD, F. W., McCORD, W. M. u. AULI, J. C. jr.: J. stud. Alc. 12, 179 (1951).
- KIONKA, H.: Pharmakol. Beiträge z. Alkoholfrage 1, 28 (1927), Jena.
- KIONKA, H.: Arch. exper. Path. 128, 133 (1928).
- KIONKA, H. u. HAUFÉ, M.: Arch. exper. Path. 128, 150 (1928).
- KIONKA, H. u. HIRSCH, P.: Arch. exper. Path. 103, 282 (1924).
- KIPPENBERGER: zit. n. ELBEL u. SCHLEYER.
- KIRCHHEIM, D.: Arch. exper. Path. 214, 59 (1955).
- KJELDGAARD, N. O.: Acta pharmacol. toxicol. 5, 397 (1949).
- KLEEMAN, RUBINI, LAMDIÉ u. EPSTEIN: J. clin. Invest. 34, 448 (1955).
- KLEIN, H.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 39, 704 (1949).
- KLEIN, H.: Federation Proc. 10, 209 (1951).
- KLEIN, H.: Kongr. Ges. Gerichtl. Med., München 1952.
- KLEIN, H.: Medizinische , H. 43, 1381 (1953).
- KLEIN, H. u. KORZIS, J.: Medizinische (1958), S. 345.
- KLECKE u. PERCY: zit. n. SUBBOTIN.
- KLINGEMANN, F.: Virchows Arch. 126, 72 (1891).
- KLINGENBERG, M. u. SLENCZA, W.: Biochem. Z. 486, 517 (1959).
- KLOTZ, H. P.: C. r. Soc. Biol. 124, 32 (1937).
- KNOOP, F.: Beitr. Chem. Physiol. Pathol. 6, 150 (1904).
- KNOOP, F. u. JOST, H.: Z. physiol. Chem. 141, 55 (1924).
- KNOX, W. E.: J. Biol. Chem. 163, 699 (1946).
- KNOX, W. E. u. GROSSMAN, W. J.: J. Am. Chem. Soc. 70, 2172 (1948).
- KOCHMANN, M.: Handbuch der exper. Pharmakol., Bd. 1, 262 (1923).
- KOEHLER, HILL u. BUTTERWIESER: zit. n. ALHA.
- KOEPPE, O. J., BOYER, P. D. u. STULBERG, M. P.: J. Biol. Chem. 219, 569 (1956).
- KOHBERG, L.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 15, 75 (1930).
- KOOPMANN, H. u. KEMPSKI, H.: Mü. med. Wschr. (1937), 780.
- KOOPMANN, H. u. KEMPSKI, H.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 29, 67 (1938).
- KORNBERG, A.: J. Biol. Chem. 182, 779 (1950).
- KOSTITCH: Rev. intern. contre l'alcoolisme 30, 153 (1922).
- KRAMPITZ, L. O.: Arch. Biochem. 17, 81 (1948).
- KOSTERLITZ: J. Physiol. 106, 194 (1947).

- 631 KREBS, H.A.: Biochem. J. 31, 661 (1937).
- 632 KRIEBS, R.: Der Nachweis von Alkohol im Blut nach WIDMARK,
Berlin 1934.
- 633 KRIMSKY, I. u. RACKER, E.: Science 122, 319 (1955).
- 634 KUBOWITZ, F. u. LÜTTGENS, W.: Biochem. Z. 307, 170 (1941).
- 635 KÜHN, G.: Arch. exper. Path. 103, 295 (1924).
- 636 KÜHN, R.: I. Diss. Giessen (1912).
- 637 KÜHNAU, J.: Dtsch. Z. Verdgs.-Krkh., Sonderbd. 1952, 104.
- 638 KÜNKELE, F.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 26, 241 (1936).
- 639 KÜNKELE, F.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 31, 253 (1939).
- 640 KUGLER, H.: I. Diss. Leipzig 1935.
- 641 KUHN, A.: Arch. exper. Path. 105, 295 (1924).
- 642 KUYPER, H.F.: Z. analyt. Chem. 22, 347 (1883).
- 643 LALLEMAND, PERRIN u. DUROY: Gaz. hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie (1859) 690,
zit. n. HAUFE.
- 644 LALLEMAND, PERRIN u. DUROY: Ann. Hyg. Méd. lég. 15, 232 (1860).
- 645 LALLEMAND, PERRIN u. DUROY: Du rôle de l'alcool et des anesthésiques dans l'organisme. Paris 1860, zit. n. BODLÄNDER.
- 646 LAMPRECHT, W. u. TRAUTSCHOLD, I.: Z. physiol. Chem. 311, 245 (1958).
- 647 LANDE, P., DERVILLÉE, P. u. GODEAU, J.: Ann. Méd. lég. 17, 11 (1937).
- 648 LANDE, P., DERVILLÉE, P. u. GODEAU, J.: Ann. Méd. lég. 17, 999 (1937).
- 649 LANDE, P., DERVILLÉE, P. u. GODEAU, J.: Ann. Méd. lég. 20, 41 (1940).
- 650 LANDSBERG, G.: Z. physiol. Chem. 41, 505 (1904).
- 651 LANG, K.: in Biologie u. Wirkung der Fermente, Heidelberg (1953).
- 652 LANG, S. u. V. SCHLICK, B.: Z. exper. Med. 99, 81 (1936).
- 653 LANG, K. u. SIEBERT, G.: Biochem. Z. 322, 196 (1951).
- 654 LANGAN, T.A. u. SHUSTER, L.: Federation Proc. 17, 260 (1959).
- 655 LANGE, K.: Z. Physiol. Chem. 303, 272 (1956).
- 656 LANGE, R.: I. Diss. Bonn (1949).
- 657 LANGENBECK, W., U. FAUST, G.: Z. Physiol. Chem. 292, 73 (1953).
- 658 LARSEN, V.: Acta pharmacol. toxikol. 4, 321 (1948).
- 659 LAVES, W.: Dtsch. z. gerichtl. Med. 39, 84 (1948).
- 660 LAVES, W.: Mitt. Kriminalbiol. Ges. 7, 117 (1953).
- 661 LAVES, W.: Med. Klin. 49, 737 (1954).
- 662 LAVES, W.: Der Straßenverkehrsunfall, Stuttgart 1956.
- 663 LAVES, W. u. BAUMECKER, P.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 43, 580 (1955).
- 663a LECOQ, R.: C. r. Soc. Biol. 145, 1600 (1951).
- 664 LEBEDEV, A.: Z. Physiol. Chem. 73, 447 (1911).
- 665 LE BRETON, E.: C. r. Soc. Biol. 116, 82 (1934).
- 666 LE BRETON, E.: C. r. Soc. Biol. 117, 704 (1934).

- 57 LE BRETON, E.: C.r.Soc.Biol. 117,709 (1934).
- 58 LE BRETON, E.: C.r.Soc.biol. 118,62 (1935).
- 59 LE BRETON, E.: C.r.Soc.biol. 119,575 (1935).
- 70 LE BRETON, E.: Thèse de Sciences, Paris (1936).
- 71 LE BRETON, E.: Ann.Physiol. 12,169 (1936).
- 72 LE BRETON, E.: Ann.Physiol. 12,301 (1936).
- 73 LE BRETON, E.: Ann.Physiol. 12,369 (1936).
- 74 LE BRETON, E.: Ann.Physiol. 12,805 (1936).
- 75 LE BRETON, E.: C.r.Soc.biol. 122,330 (1936).
- 76 LE BRETON, E.: C.r.Soc.biol. 122,561 (1936).
- 77 LE BRETON, E.: C.r.Soc.biol. 122,564 (1936).
- 78 LE BRETON, E.: C.r.Soc.biol. 122,565 (1936).
- 79 LE BRETON, E., SCHAEFFER, G.u.NICLOUX: C.r.Acad.Sci.200,1133(1935).
- 80 LE BRETON, E.u.SCHAEFFER, G.: C.r.Soc.biol.115,855+858(1934).
- 81 LEDERER, J.G.u.HANDLER, P.: Phosphorus Metabolism I, Baltimore
(1953).
- 82 LEDERMANN, S.: Travaux et Documents, Heft 29 (1956).
- 83 LEGA: Fisiol Med. 1,583 (1930).
- 84 LEHMANN, J.: Biochem.Z. 272,144 (1934).
- 85 LEHMANN, J.: Biochem.Z. 274,321 (1934).
- 86 LEHNARTZ, E.: Chem.Physiologie, 8.Aufl.Berlin-Heidelberg (1948).
- 87 LELOIR, L.F.u.MUNOZ, J.M.: Biochem.J. 32,299 (1938).
- 88 LEMBERG, R., NORRIE, M.u.LEGGE, J.W.: Nature 144,551 (1939).
- 89 LEMBERG, R.u.LEGGE, J.W.: Biochem. J.37,117 (1943).
- 90 LEMBERG, WYNDHAM u.HENRY: Aust.J.exper.Biol.med.Sci.14,259
(1936), zit.n.BOOTH.
- 91 LENOBLE, E.u.DANIEL, F.: Bull.Acad.Méd.Paris 82,160 (1919).
- 92 LEONARDI, B.: Boll.soc.ital.biol.23,477(1947)+ 703.
- 93 LESTER, D.u.GREENBERG, L.A.: J.Stud.Alc.11,390 (1950).
- 94 LESTER, D.u.GREENBERG, L.A.: J.Stud.Alc.19,331 (1958).
- 95 LESTER, D., GREENBERG, L.A., SMITH, R.F.u.CANOLL, R.P.: J.Stud.Alc.
12,167 (1951).
- 96 LEUTHARDT, F.u.WOLF, H.P.: Helv.chim.Acta37,1732 (1954).
- 97 LEUTHARDT, F.u.WOLF, H.P.: Helv.chim.Acta 37,1734 (1954).
- 98 LEUTHARDT, F., TESTA, E.u.WOLF, H.P.: Helv.chim.Acta 36,227(1953).
- 99 LEVITAS, N., ROBINSON, J., ROSEN, F., HUFF, J.W.u.PERLZWEIG, W.A.:
J.Biol.Chem. 167,169 (1947).
- 00 LEVY, J.: C.r.Acad.Sci. 199,273 (1934).

- 701 LEVY, J.: Bull.Soc.Chim.biol. 17; 13,27,47 (1935).
- 702 LEVY, H.R., LOEWUS, F.A.u.VENNESLAND, B.: J.Am.Chem.Soc. 79, 2949 (1957).
- 703 LEVY, J.u.OLSZYCKA, L.: C.r.Soc.Biol. 133, 370 (1940).
- 704 LEWALD: Habil.Schrift Berlin 1857, zit.n.BODLÄNDER.
- 705 LIEBEN: Ann.Chem + Pharm. 7, 236 (1870).
- 706 LIEBESNY, P.u.SCHREYER, H.: Wien.med.Wschr. 78, 832 (1928).
- 707 LIEBESNY, P.u.SCHREYER, H.: Klin.Wschr. (1928) 1959).
- 708 V.LIEBIG, J.: Liebig's Ann. 14, 166 (1835).
- 709 LILJESTRAND, G.u.LINDE, P.: Skand.Arch.Physiol. 60, 273 (1930).
- 710 LILJESTRAND, G.u.SAHLESTEDT, H.: Scand.Arch.Physiol. 46, 94 (1924).
- 711 LINDE, P.: Arch.exper.Path.Pharmakol. 167, 285 (1932).
- 712 LINDENBERG, A.: C.r.Soc.Biol. 114, 18 (1933).
- 713 LINDENBERG, A.: C.r.Soc.Biol. 112, 301, + 1524 (1933).
- 714 LING, C.T.u.CHOW, B.F.: J.Biol.Chem. 202, 445 (1953).
- 715 LINCK, K.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 39, 514 (1949).
- 716 LIPMANN, F.: Enzymologia: 4, 65 (1937).
- 717 LIPMANN, F., JONES, M.E., BLACK, S.u.FLYNN, R.M.: J.Am.Chem.Soc. 74, 2384 (1952).
- 718 LOEW, O.: U.S.Dept.of Agr. Report No.68, S.47 (1901), zit.n. SUMNER u.MYRBÄCK.
- 719 LOEWUS, F.A., OFNER, P., FISHER, H.F., WESTHEIMER, F.H.u.VENNESLAND, B.: J.Biol.Chem. 202, 699 (1953).
- 720 LOEWUS, F.A., VENNESLAND, B.u.HARRIS, D.L.: J.Am.Chem.Soc. 77, 2261 (1955).
- 721 LOEWUS, F.A., WESTHEIMER, F.H.u.VENNESLAND, B.: J.Am.Chem.Soc. 75, 5018 (1953).
- 722 LOEWY u.VON DER HEIDE: Biochem.Z. 86, 125 (1918).
- 723 LOHMANN, K.u.SCHUSTER, P.: Biochem.Z. 294, 188 (1937).
- 724 LOLLI, G.: Atti Accad.naz.Lincei VI, S.24, 482 (1937), zit.n. KEESER u.OELKERS.
- 725 LOLLI, G.u.GREENBERG, L.A.: J.Stud.Alc. 3, 12 (1942).
- 726 LOLLI, G.u.RUBIN, M.: J.Stud.Alc. 4, 57 + 183 (1943).
- 727 LOOMIS, T.A.: J.Stud.Alc. 11, 527 (1950).
- 728 LUBIN, M.u.WESTERFELD, W.W.: J.Biol.Chem. 161, 503 (1945).
- 729 LUDWIG, K.: Forsch.Alkoholfr. 42, 52 (1934).
- 730 LUETH, K.F.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 32, 145 (1939-40).

- 1 LÜTH, A.: I. Diss. Kiel (1939).
- 2 LUKAS, A.: Arch. Verd. Krkh. 48, 108 (1930).
- 3 LUKENS; Physiol. Rev. 28, 304 (1948).
- 4 LUNDQUIST, F. u. WOLTERS, H.: Acta pharmacol. toxicol. 14, 290 (1958).
- 5 LUNDSGAARD, E.: C. r. Trav. Lab. Carlsberg 22, 333 (1938),
zit. n. Jacobsen.
- 6 LUNDSGAARD, E.: Scand. Arch. Physiol. 77, 56 (1937).
- 7 LUNDSGAARD, E.: Memorandum WHO/APD/Alc. 7, 3. IX. 1953.
- 8 LUTWAK-MAN, C.: Biochem. Z. 32, 1364 (1938).
- 9 MacLEOD, L. D.: J. Stud. Alc. 11, 385 (1950).
- 0 MAHLER, H. R. u. DOUGLAS, J.: J. Am. Chem. Soc. 79, 1159 (1957).
- 1 MAHLER, H. R., MACKLER, B., GREEN, D. E. u. BOCK, R. M.: J. Biol. Chem. 210,
465 (1954).
- 2 MAIGNON: C. r. Acad. Sci. 140, 1063 (1905).
- 3 MAILÄNDER, K.: I. Diss. Heidelberg 1954.
- 4 MACKAY, E. M.: J. Biol. Chem. 135, 157 (1940).
- 5 MACKINNON, D. J. u. WATERS, W. A.: J. Chem. Soc. (1953) 323., zit. n.
NYGAARD + THEORELL.
- 6 MALEY, G. F. u. LARDY, H. A.: J. Biol. Chem. 215, 377 (1955).
- 7 MANSFELD u. FEJES: Arch. intern. Pharmacodyn. 17, 16 (1901).
- 8 MANZ, R.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 38, 208 (1944).
- 9 MANZ, R.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 40, 224 (1950/51).
- 0 MARINESCO: zit. n. GORDONOFF.
- 1 MARINESCO, DRAGANESCO u. ST. GRIGORESCO: Bull. Acad. Méd., Paris
102, 111 (1929).
- 2 MARSHALL, jr. E. K. u. FRITZ, W. F.: J. Pharmacol. exper. Therap.
109, 431 (1953).
- 3 MARTENSEN- LARSEN: O.: Brit. med. J. 1954 II, 464.
- 4 MARTINI, E. u. CROGETTA, A.: Boll. soc. ital. biol. 7, 95 (1933).
- 5 MASING: I. Diss. Dorpat (1854)., zit. n. HAUFE.
- 6 MASORO, E. J.: J. Biol. Chem. 185, 845 (1950).
- 7 MASORO, E. J. u. ABRAMOVITCH, H.: Canad. J. Biochem. 32, 465 (1954).
- 8 MASORO, E. J., ABRAMOVITCH, H. u. BIRCHARD, J. R.: Amer. J. Physiol. 173,
37 (1953).
- 9 MASUDA, N.: Biochem. Z. 45, 140 (1912).
- 0 MATOSSI, R.: J. lab. clin. med. 119, 268 (1931).

- 761 MATTHIES, H.: Biochem. Z. 330, 169 (1958).
- 762 MATZDORFF, F.: Klin. Wschr. 21, 131 (1942).
- 763 MAYER, R. M.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 21, 337 (1933).
- 764 MAYER, R. M.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 26, 250 (1936).
- 765 MAYER, R. M.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 30, 203 (1938).
- 766 MAYERHOFER, G.: Ind. Psychot. 9, 129 + 257 (1932).
- 767 MAZÉ, P.: Ann. de l'Inat. Pasteur 16, 346+433 (1902).
- 768 McFARLAND, R. A. u. BARACH, A. L.: Amer. J. med. Sci. 192, 186 (1936).
- 769 McMANUS, I. R., CONTAG, A. O. u. OLSON, R. E.: Science 131, 102 (1960).
- 770 McNALLY u. EMBREE: Arch. Path. 5, 607 (1928).
- 771 MEHRTENS, H. G. u. NEWMAN, H. W.: Proc. Soc. exper. Biol. 30, 145 (1932).
- 772 MEHRTENS, H. G. u. NEWMAN, H. W.: Arch. Neurol. Psychiatr. 30, 1092 (1933).
- 773 MELLANBY, E.: Med. Res. Comm. Spec. Rep. Ser. N. 31 (1919).
- 774 MELLANBY, E.: Biochem. Z. 270, 297 (1934).
- 775 MERKEL: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 15, 285 (1930).
- 776 MESSNER: I. Diss. Giessen (1913), zit. n. ROSEMAN.
- 777 MEYER, F.: Arbeitsphysiol. 4, 433 (1931).
- 778 MEYER, H. H.: Biochem. Z. 276, 174 (1935).
- 779 MEYER, L. A.: Schweiz. Arch. Neur. 43, 89 (1939).
- 780 MEYERHOF, O.: Z. physiolog. Chem. 101, 165 (1917).
- 781 MEYERHOF, O.: in SUMNER + MYRBÄCK "The Enzymes", New York,
Bd. II T. 1, S. 162.
- 782 MEYERHOF, O. u. KIESSLING, W.: Biochem. Z. 279, 40 (1935).
- 783 MEYERHOF, O. u. LOHMANN, K.: Biochem. Z. 271, 89 (1934).
- 784 MEYERHOF, O. u. LOHMANN, K.: Biochem. Z. 273, 413 (1934).
- 785 MEYERHOF, O., LOHMANN, K. u. SCHUSTER, P.: Biochem. Z. 286, 301 (1936).
- 786 MEYERHOF, O., LOHMANN, K. u. SCHUSTER, P.: Biochem. Z. 286, 319 (1936).
- 787 MICHLIN, JEMELJANOW u. SOLOWJEW: Enzymologia 1, 151 (1936).
- 788 MILES, W. H.: Carnegie Inst. public. 333, 214 (1924),
zit. n. CASIER, THOMAS u. DELAUNOIS.
- 789 MILES, W. R.: J. Pharmacol. exper. Therap. 20, 265 (1922).
- 790 MILES, W. R.: Ber. Physiol. 26, 156 (1924).
- 791 MINKOWSKI: Arch. exper. Path. 31, 217 (1893).
- 792 MIRSKY, A. u. NELSON, N.: Am. J. Physiol. 126, 587 (1939).
- 793 MIRSKY, A. u. NELSON, N.: Am. J. Physiol. 127, 308 (1939).
- 794 MIZUSAWA, H.: J. Biochem. 18, 243 (1933).
- 795 MÖLLERSTRÖM, J.: Ark. kim. Mineral. geol. Ser. B. 18, 1 (1944).

- 6 MÖLLERSTRÖM, J.: Ark.kem.mineral.geol., Ser.A 19, 26 (1945).
- 7 MÖLLERSTRÖM, J.: Acta med.Scand. (1947), 196.
- 8 MÖLLERSTRÖM, J.: Svensk.Läkartidning 1947, 12.
- 9 MORGAN, E.J., STEWART, C.F.u.HOPKINS, F.G.: Proc.Roy.Soc.B 94,
109 (1922).
- 0 MORI u.LEHMANN: Biol.Zentr.Bl. 17, 533 (1887).
- 1 MORITZ, A.R.u.JETTER, W.W.: Arch.Path. 33, 939 (1942).
- 2 MORRO, W.u.GAEBELIN, R.: Z.klin.Med. 32, 12 (1897).
- 3 MOSONYI, u.GÖMÖRI: Arch.exper.Pharm. 124, 73 (1927).
- 4 MOSSO, A.u.GALEOTTI, G.: Arch.ital.Biol. 42, 32 (1904).
- 5 MOZES, E.B.u.KATONAK, L.J.: Ohio med.J. 37, 21 (1941),
zit.n.GETTLER, FREIREICH u.SCHWARZ.
- 6 MUELLER, B.: Mü.med.Wschr. 92, 128 (1950).
- 7 MUELLER, B.: Gerichtliche Med. Heidelberg 1953.
- 8 MÜLLER, D.: Biochem.Z. 268, 152 (1934).
- 9 MURRAY, M.M.: J.Physiol. 76, 379 (1932).
- 0 MURRAY, M.M.: J.Physiol. 77, 247 (1933).
- 1 NAHM, H.u.DIRSCHERL, W.: Chem.Ber. 83, 415 (1950).
- 2 NASON, Z.M.: J.Stud.Alc. 8, 43 (1947/48).
- 3 NEGELEIN, E.u.WULFF, H.J.: Biochem.Z. 284, 289 (1936).
- 4 NEGELEIN, E.u.WULFF, H.J.: Biochem.Z. 289, 436 (1936).
- 5 NEGELEIN, E.u.WULFF, H.J.: Biochem.Z. 290, 445 (1937).
- 6 NEGELEIN, E.u.WULFF, H.J.: Biochem.Z. 293, 351 (1937).
- 7 NEILANDS, J.B.u.STUMPF, P.K.: Outlines of Enzym Chemistry,
New York (1955), S.101.
- 8 NELSON, G.H., KINARD, F.W., AULL, E.C.u.HAY, M.G.: J.Stud.Alc. 18,
343 (1957).
- 9 NEMSER, M.H.: Z.physiol.Chem. 53, 356 (1907).
- 0 NEUBAUER, O.: Arch.exper.Path. 46, 133 (1901).
- 1 NEUBAUER, O.: Mü.Med.Wschr. 53, 791 (1906).
- 2 NEUBAUER, O.u.FROMHERZ, K.Z.: Z.physiol.Chem. 70, 326 (1910).
- 3 NEUBERG, C.u.HIRSCH, J.: Biochem.Z. 115, 282 (1921).
- 4 NEUBERG, C.u.KARCZAG, L.: Biochem.Z. 36, 68 (1911).
- 5 NEUBERG, C.u.NORD, F.F.: Biochem.Z. 96, 133 (1919).

- 826 NEUBERG, C. u. NORD, F. F.: Biochem. Z. 96, 158 (1919).
- 827 NEUBERG, C. u. OHLE, H.: Biochem. Z. 127, 327 (1922).
- 828 NEUBERG, C. u. OHLE, H.: Biochem. Z. 128, 610 (1922).
- 829 NEUBERG, C. u. SIMON, E.: Biochem. Z. 156, 374 (1925).
- 830 NEUMANN: Arch. Hyg. 36, 1 (1899).
- 831 NEWMAN, H. W.: J. Pharmacol. 56, 278 (1936).
- 832 NEWMAN, H. W.: Acute alcoholic intoxication, Univ. Press 1941,
San Francisco.
- 833 NEWMAN, H. W.: J. Stud. Alc. 8, 377 (1947).
- 834 NEWMAN, H. W.: Science 109, 594 (1949).
- 835 NEWMAN, H. W.: J. Stud. Alc. 10, 398 (1949).
- 836 NEWMAN, H. W.: California Med. 73, 137 (1950).
- 837 NEWMAN, H. W. u. ABRAMSON, M.: J. Pharmacol. 74, 369 (1942).
- 838 NEWMAN, H. W. u. CARD, J.: J. Am. Med. Assoc. 106, 595 (1936).
- 839 NEWMAN, H. W. u. CARD, J.: J. Pharmacol. exper. Therap. 59, 249 (1937).
- 840 NEWMAN, H. W. u. CUTTING, W. C.: J. Pharmacol. exper. Therap. 54,
371 (1935).
- 841 NEWMAN, H. W. u. CUTTING, W. C.: J. Pharmacol. exper. Therap. 55, 82
(1935).
- 842 NEWMAN, H. W. u. CUTTING, W. C.: J. Clin. Invest. 14, 945 (1935).
- 843 NEWMAN, H. W. u. CUTTING, W. C.: J. Pharmacol. exper. Therap. 57,
388 (1936).
- 844 NEWMAN, H. W. u. CUTTING, W. C.: Proc. Soc. exper. Biol. 69, 415 (1948).
- 845 NEWMAN, H. W., CUTTING, W. C. u. TAINTER, M. L.: Proc. Soc. exper. Biol.
32, 1479 (1935).
- 846 NEWMAN, H. W. u. LEHMAN, A. J.: Arch. internat. Pharmacodyn. 55, 440
(1937).
- 847 NEWMAN, H. W. u. LEHMAN, A. J.: J. Pharmacol. exper. Therap. 62, 301 (1938).
- 848 NEWMAN, H. W., LEHMAN, A. J. u. CUTTING, W. C.: J. Pharmacol. exper. Therap.
61, 58 (1937).
- 849 NEWMAN, H. W. u. MEHRTENS: Proc. Soc. exper. Biol. 30, 725 (1933).
- 850 NEWMAN, H. W. u. PETZOLD, H. P.: J. Stud. Alc. 12, 40 (1951).
- 851 NEWMAN, H. W. u. RICHARDSON, A. P.: zit. n. NEWMAN u. CARD.
- 852 NEWMAN, H. W. u. SMITH, M. E.: Nature 183, 689 (1959).
- 853 NEWMAN, H. W. u. TAINTER, M. L.: J. Pharmacol. exper. Therap. 57, 67 (1936).
- 854 NEWMAN, H. W., WILSON, R. H. L. u. NEWMAN, E. J.: Science 116, 328 (1952).
- 855 NEWMAN, H. W. u. YEE: Proc. Soc. exper. Biol. 65, 122 (1947).
- 855a NEWMAN, VAN WINKLE, KENNEDY u. MORTON: zit. n. LEDERMANN.

- 56 NEYMARK, M.: Scand. Arch. Physiol. 76, 137 (1937).
- 57 NEYMARK, M. u. WIDMARK, E. M. P.: Scand. Arch. Physiol. 73, 260 (1936).
- 58 NEYMARK, M. u. WIDMARK, E. M. P.: Scand. Arch. Physiol. 73, 283 (1936).
- 59 NEYMARK, M. u. WIDMARK, E. M. P.: C. r. Trev. Lab. Carlsberg (Dän.)
22, 375 (1938).
- 60 NEYMARK, M. u. WIDMARK, E. M. P.: Fysiogr. Sällsk. Lund. Förh. 10, 194
Ref. Dtsch. Z. gerichtl. Med. 36, 135 (1942).
- 61 NICHOLSON, W. M. u. TAYLOR, H. M.: J. clin. invest. 17, 279 (1938).
- 62 NICLOUX, M.: C. r. Acad. Sci. 103, 841 (1896).
- 63 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 48, 841 (1896).
- 64 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 48, 1126 (1896).
- 65 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 51, 980 (1899).
- 66 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 52, 622 (1900).
- 67 NICLOUX, M.: C. r. Acad. Sci. 130, 855 (1900).
- 68 NICLOUX, M.: Thèse Paris 1900.
- 69 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 54, 754 (1902).
- 70 NICLOUX, M.: Z. physiol. Chem. 43, 476 (1905).
- 71 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 60, 1034 (1906).
- 72 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 73, 59 (1912).
- 73 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 74, 267 (1913).
- 74 NICLOUX, M.: Bull. Soc. chim. biol. 13, 857 (1931).
- 75 NICLOUX, M.: Bull. Soc. Chim. biol. 14, 861 (1932).
- 76 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 107, 107 (1931).
- 77 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 107, 529+997 (1931).
- 78 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 112, 1096 (1933).
- 79 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 115, 1284 (1934).
- 80 NICLOUX, M.: C. r. Soc. Biol. 115, 1287 (1934).
- 81 NICLOUX, M.: Bull. Soc. Chim. Biol. 16, 822 (1934).
- 82 NICLOUX, M.: Ann. méd. lég. 16, 113 (1936).
- 83 NICLOUX, M. u. GOSSE, L. N., G.: Bull. Soc. Chim. biol. 16, 338 (1934).
- 84 NICLOUX, M. u. NOWICKA, V.: J. Physiol. Path. gén. 15, 297 (1913).
- 85 NICOLAI u. FRÄNKEL: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 11, 134 (1930).
- 86 NICOSIA: Riv. Pat. sper. N. S. 4, 89 (1935).
- 87 V. NOTZ-SCHWARTZ, I.: I. Diss. Giessen (1938).
- 88 NOVOTNY u. PALISA: zit. n. WIDMARK.
- 89 NYGAARD, A. P. u. SUMNER, J. B.: Arch. Biochem. Biophys. 39, 119 (1952).
- 90 NYGAARD, A. P. u. THEORELL, H.: Acta chem. Scand. 9, 1300 (1955).

- 891 NYGAARD, A.P.u.THEORELL, H.: Acta chem.Scand. 9, 1551 (1955).
- 892 NYMAN, E.u.PALMLÖV, A.: Scand.Arch.Physiol. 68, 271 (1934).
- 893 NYMAN, E.u.PALMLÖV, A.: Scand.Arch.Physiol. 74, 155 (1936).
- 894 OCHOA, S.: Advances Enzymol. 15, 183 (1954).
- 895 OELKERS, H.A.: Klin.Wschr. 17, 1410 (1938).
- 896 OELKERS, H.A.u.LÜDERS: Klin.Wschr. 16, 680 (1937).
- 897 OESPER, P.: J.Biol.Chem. 207, 421 (1954).
- 898 ÖSTERLIND, ÅHLÉN u.WOLFF: Acta path.microbiol.scand. 54, 489
(1944).
- 899 OHLMAYER, P.: Biochem.Z. 297, 66 (1938).
- 900 OLOW, J.: Biochem.Z. 134, 407 (1923).
- 901 OLOW, J.: Biochem. Z. 134, 553 (1923).
- 902 OLSZYCKA, L.: C.r.soc.biol. 133, 364 (1940).
- 903 OPPENHEIMER: Die Fermente: spez. T. (1909) S. 479.
- 904 VON ORELLI, W.: Gesh.u.Wohlf. 1947.
- 905 OVERTON: zit. n. WIDMARK.
- 906 PALMIERI, V.: Arch.Méd.lég. 4, 426 (1931).
- 907 PALMIERI, V.: L'alcoolismo come problema medicolegale, Mailand
(1933),
- 908 PANSINI, R.u.CASAULA, A.: Minerva med. 1, 216 (1952).
- 909 PANSINI, R.u.CASAULA, A.: Boll.soc.ital.Biol. 28, 710 (1952).
- 910 PANSINI, R.u.MAZZONE, R.: Boll.soc.ital.Biol. 27, 3+372 (1951).
- 911 PANSINI, R.u.NOTARISTEFANO, M.: Boll.Soc.ital.Biol. 28, 1159 (1952).
- 912 PANSINI, R.u.NOTARISTEFANO, M.: Boll.Soc.ital.Biol. 28, 1471 (1952).
- 913 PANSINI, R.u.SOZIO, N.: Rass.Fisiopat.clin.ter. 24, 575 (1952).
- 914 PARKES, W.: Proc.Roy.Soc. 18, 389 (1870).
- 915 PARKES, W.u.WOLLOWICZ, C.: Proc.Roy.Soc. 18, 362 (1870).
- 916 PARNAS, J.K.: Biochem.Z. 28, 274 (1910).
- 917 PASTEUR, L.: Ann.Chim.phys. 59, 323 (1860).
- 918 PATTERSON, J.W., LAZAROW, A.u.LEVEY, S.: J.Biol.Chem. 177, 187 (1949).
- 919 PAULUS, W.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 39, 280 (1948).
- 920 PAULUS, W.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 40, 145 (1950/51).
- 921 PAULY u.BONNE: Lyon.méd. 85, 431 (1897), zit. n. TUOVINEN.
- 922 PEARCE u.NEWMAN: J.clin.Invest. 33, 1089 (1954).
- 923 PERRIN, LADLEMAND u.DUROY: Gaz.méd.Paris 16, 829 (1861).
- 924 PERWITZSCHKY, R.: Arch.Ohrenheilkd. 117, 1 (1928).
- 925 PETERS u.VAN SLYKE: Quant.Clin.Chem., Baltimore (1946).
- 926 PETROVITCH, A.u.BOKANOVA, E.: C.r.Soc.Biol. 102, 633 (1929).

- 7 PFEIFER, E.: Pharmakol. Beitr. zur Alkoholfrage, Jena (1927), H. 3.
- 8 PFEIFER, R.: Z. Hyg. Infektionskrankh. 13, 357 (1893).
- 9 PFEUFER: I, Diss. Würzburg (1938).
- 0 PLETSCHER, A., BERNSTEIN, A. u. STAUB, H.: Experientia 8, 307 (1952).
- 1 PLETSCHER, A., BERNSTEIN, A. u. STAUB, H.: Helv. Physiol. Acta 10,
74 (1952).
- 2 PLETSCHER, A., FAHRLÄNDER, H. u. STAUB, H.: Helv. Physiol. Acta 9,
46 (1951).
- 3 POHL, J.: Arch. exper. Path. 31, 281 (1893).
- 4 POLI, C.: Rass. stud. psychiatr. 25, 206 (1936).
- 5 POLLAK u. WOLDRICHOWA: zit. n. SEIFERT.
- 6 POLONOVSKI, M., LINDENBERG, B. A. u. RABUSSIER, H.: C. r. Acad. Sci.
232, 1595 (1951).
- 7 PONSOLD, A.: Lehrbuch der gerichtl. Medizin, Stuttgart. 1950.
- 8 PORTHEINE, F.: Zbl. Arbeitsmed. 1, 84 (1951).
- 9 PRAG, J. J.: S. afr. J. med. sci. 18, 141 (1953).
Ref. J. Stud. Alc. 15, 580 (1954).
- 0 PREISS, J. u. HANDLER, P.: J. Am. Chem. Soc. 79, 1514 (1957).
- 1 PREISS, J. u. HANDLER, P.: J. Biol. Chem. 233, 111 (1958).
- 2 PREISS, J. u. HANDLER, P.: J. Biol. Chem. 233, 488 (1958).
- 3 PREISS, J. u. HANDLER, P.: J. Biol. Chem. 233, 493 (1958).
- 4 PREUSSE: zit. n. ALHA.
- 5 PRINGSHEIM, J.: Biochem. Z. 12, 143 (1908).
- 6 PULLMAN, M. E.: Federation. Proc. 12, 255 (1953).
- 7 PULLMAN, M. E., COLOWICK, S. P. u. KAPLAN, N. O.: J. Biol. Chem. 194,
593 (1952).
- 8 PULLMAN, M. E., SAN PIETRO, A. u. COLOWICK, S. P.: J. Biol. Chem. 206,
129 (1954).
- 9 PUSCH, H.: I. Diss. Göttingen (1937).
- 0 Quaglia, F. u. BELLOMO, A.: Arch. ital. Mal. Appar. diges. 9, 310 (1940)
- 1 Quastel u. WEBLEY: Biochem. Z. 36, 8 (1942).
- 2 QUIBELLE, T. H.: Z. Physiol. Chem. 251, 102 (1938).
- 3 RABINOWITCH, I. M.: J. Crim. Law Criminol. 39, 225 (1948).
- 4 RABY, K.: zit. n. JACOBSEN.
- 5 RACKER, E. J.: J. Biol. Chem. 177, 883 (1949).

- 956 RACKER, E.: J. Biol. Chem. 184, 313 (1950).
- 957 RACKER, E.: J. Biol. Chem. 190, 685 (1951).
- 958 RACKER, E.: Glutathione, New York (1954), S. 165.
- 959 RACKER, E. u. KRIMSKY, I.: Nature 169, 1043 (1952).
- 960 RACKER, E. u. KRIMSKY, I.: J. Biol. Chem. 198, 731 (1952).
- 961 RAJEWSKY, A.: Arch. ges. Physiol. 11, 122 (1875).
- 962 RANSOM, F.: J. Physiol. 40, 1 (1910).
- 963 RAPKINE, L.: Biochem. J. 32, 1729 (1938).
- 964 RASMUSSEN, E. W.: Biochem. Z. 304, 358 (1940).
- 965 RAUSCHKE, J.: M. Med. Wschr. 96, 1446 (1954).
- 966 REACH: Biochem. Z. 3, 326 (1907).
- 967 REICHEL u. KÖHLER: Z. Physiol. Chem. 236, 158 (1935).
- 968 REINHOLD, I. G., HOGANS, A. F. u. HERSHENSON, L. M.: Federation Proc. 12,
256 (1953).
- 969 REISS, O. K.: Federation Proc. 16, 237 (1953).
- 970 RENAUX: Le Scalpel 1930, I, S. 523, zit. n. KRIEBS.
- 971 RICHERT, D. A., VAN DER LINDE, R. u. WESTERFELD, W. W.: J. Biol. Chem.
186, 261 (1950).
- 972 RICHERT, D. A. u. WESTERFELD, W. W.: Proc. Soc. exper. Biol. 76, 252 (1951).
- 973 RICHERT, D. A. u. WESTERFELD, W. W.: J. Biol. Chem. 203, 915 (1953).
- 974 RICHERT, D. A. u. WESTERFELD, W. W.: J. Biol. Chem. 227, 533 (1957).
- 975 RIITSALU: I. Diss. Heidelberg (1954).
- 976 RITTENBERG, D. u. BLOCH, K.: J. Biol. Chem. 154, 311 (1944).
- 977 ROBINSON, J., LEVITAS, N., ROSEN, F. u. PERLZWEIG, W. A.: J. Biol. Chem.
170, 653 (1947).
- 978 ROBINSON u. SELESNIK: zit. n. NEWMAN u. CARD (1936).
- 979 RODKY, F. L.: J. Biol. Chem. 213, 777 (1955).
- 980 ROE, O.: Acta med. Scand. 113, 558 (1943).
- 981 ROSEMAN, R.: Arch. Physiol. 77, 405 (1899).
- 982 ROSEMAN, R.: Arch. Physiol. 86, 307 (1901).
- 983 ROSEMAN, R.: in C. OPPENHEIM: Handbuch der Biochemie, Bd. 8, 482
(1925).
- 984 ROSENFELD, R.: Einfluß des Alkohols auf den Organismus, Wiesbaden
(1901).
- 985 ROSENFELD, R.: Allg. med. Zentralorg. (1905) Nr. 2, zit. n. DEINHARDT

- 86 ROSENFELD, R. u. CHOTZEN; Therap. Gegenwart (1900) S. 56.
- 87 ROSOWSKAJA, J. S.: Ukrain. Biochem. J. 9, 251 (1936).
Ref. Chem. Zbl. I (1937), 3014.
- 88 ROTHENBACH, F. R.: Dtsch. Essigindustr. 6, 59 (1902).
- 89 ROTHSCCHILD u. BURKE: Arch. Neurol. 30, 141 (1930).
- 90 RUBINI, KLEEMANN u. LAM DIN: J. clin. Invest. 34, 439 (1955).
- 91 RUMMEL, W. u. SCHMITZ, Th.: Arch. exper. Path. 222, 257 (1954).
- 92 SAAR, H. u. PAULUS, W.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 35, 28 (1941).
- 93 SANDMANN, R. P. u. MILLER, O. N.: J. Biol. Chem. 230, 791 (1958).
- 94 SATO u. UKAI: Okayama Ig. Z. 51, 848, 1109 (1939).
Ref. Chem. Zbl. 1, 600 (1940).
- 95 SAVIANO u. VACCA: Riv. med. aeronaut. 11, 231 (1948), zit. n. SEIFERT.
- 96 SCHAAK, R.: Arch. belg. Med. soc. 15, 198 (1957).
Ref. Dtsch. Z. gerichtl. Med. 47, 525 (1958).
- 97 SCHARDINGER, F.: Z. Untersuch. Nahr. Genussm. 5, 22 (1902).
- 98 SCHARDINGER, F.: Z. Untersuch. Nahr. Genussm. 5, 1113 (1902).
- 99 SCHARDINGER, F.: Chem. Ztg. 28, 1113 (1908).
- 00 SCHAUENSTEIN u. SPÄTH: Zbl. Kinderhk. 11, 13 (1859).
- 01 SCHELLENBERG, K. A. u. HELLERMAN, L.: J. Biol. Chem. 231, 547 (1958).
- 02 SCHIFFERLI, E.: Praxis 40, 681 (1951).
- 03 SCHLENK, F.: Symposium on Respiratory Enzymes. Madison (1942).
- 04 SCHLENK, F.: in SUMNER u. MYRBÄCK: The ENzymes, New York (1951).
Bd. I, T. 2, S. 298.
- 05 SCHLENK, F. u. V. EULER, H.: Naturwissensch. 24, 794 (1936).
- 06 SCHLEYER, F. u. MALLACH, H.: Zbl. Arbeitsmed. 6, 90 (1956).
- 07 SCHLICHTING: I. Diss. Giessen 1917, zit. n. PFEIFER.
- 08 SCHLICHTING, H.: I. Diss. Berlin 1935, zit. n. HEIM u. Mitarb.
- 09 SCHLICHTING, H.: Z. exper. Med. 97, 60 (1935).
- 10 SCHMIDT, A.: Zbl. med. Wissensch. 5, 23 (1875).
- 1 SCHMIDT, A.: Zbl. med. Wissensch. 13, 371 (1875).
- 2 SCHMIDT, E.: I. Diss. Greifswald (1898), zit. n. DEINHARDT.
- 3 SCHMIDT, M.: J. industr. Hyg. 16, 355 (1934).
- 4 SCHMIDT, M.: Alkoholæmia, Kopenhagen 1937.
- 5 SCHNEIDER, K. H.: I. Diss. Heidelberg 1952.

- 1016 SCHNEIDER, Ph.: Verh. 1. intern. Kongr. gerichtl. Med., Bonn (1938).
- 1017 SCHOEN, F.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 34, 232 (1941).
- 1018 SCHÖNESEIFFEN: I. Diss. Greifswald (1899), zit. n. DEINHARDT.
- 1019 SCHÖNHEYDER, F., STRANGE-PETERSEN, P., TERKILSEN, K. u. POSBORG-PETERSEN, V.: Acta med. Scand. 109, 460 (1942).
- 1020 SCHOTTMÜLLER u. SCHUMM: Neur. Zbl. 31, 1020 (1912).
- 1021 SCHULINUS, H.: I. Diss. Dorpat (1865), zit. n. CASIER, THOMAS u. DELAUNOIS.
- 1022 SCHULINUS, H.: Arch. Heilkunde 2, 97 (1866).
- 1023 SCHUMM u. FLEISCHMANN: Z. Nervenheilkd. 46, 273 (1913).
- 1024 SCHWAGMEYER, W.: Arch. exper. Path. Pharm. 185, 102 (1937).
- 1025 SCHWARZ, F.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 10, 377 (1927).
- 1026 SCHWEISHEIMER: I. Diss. München 1913.
- 1027 SCHWEISHEIMER: Arch. klin. Med. 109, 271 (1913).
- 1028 SCHWEITZER, H.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 43, 18 (1954).
- 1029 SCHWENKENBECHER: Arch. Anat. Physiol. 121, (1904).
- 1030 SEBASTIANELLI, A.: Arch. Fisiopatol. 6, 229 (1938).
- 1031 SEELEY, L. E.: Heating, Piping and Air Conditioning 12, 377 (1940)
zit. n. HARGER, FORNEY u. BARNES.
- 1032 SEGAL, H. L. u. BOYER, P. D.: J. Biol. Chem. 204, 257 (1953).
- 1033 SEGALL, M.: I. Diss. München 1888.
- 1034 SEIFERT, P.: Arch. exper. Path. Pharm. 214, 427 (1952).
- 1035 SEIFERT, P.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 43, 424 (1954).
- 1036 SEIFERT, P.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 44, 438 (1955).
- 1037 SEIFERT, P.: Grundlagen der Blutalkoholforschung, Leipzig; 1955.
- 1038 SEIFERT, P. u. GÜNTHER, H.: Arch. exper. Path. Pharm. 213, 37 (1951).
- 1039 SEIFERT, P., LAMBRECHT, R. u. MANCK, H.: Dtsch. med. Wschr. 79, 193 (1954).
- 1040 SEIFERT, P. u. LEYERS, H.: Arch. exper. Path. Pharm. 214, 135 (1952).
- 1041 SEPPÄ: Scand. Arch. Physiol. 38, 90 (1910).
- 1042 SERANO, C. u. MONTEZEMOLO, R.: Rass. Clin. 35, 169 (1936),
Ref. Ber. Gas. Physiol. 97, 169 (1937).
- 1043 SERIANI, E.: Atti accord Lincei 21, 394 (1935),
zit. n. MIRSKY u. NELSON.
- 1044 SERIANI, E. u. LOLLII, G.: Dtsch. med. Wschr. 64, 258 (1938).
- 1045 SETSCHENOW: Beitrag zu einer künftigen Physiologie der Alkoholvergiftung, St. Petersburg 1861.

- 46 SIEGMANN, K.: I. Diss. Freiburg (1936).
47 SIEGMUND, B.: Dtsch. med. Wschr. 64, 574 (1938).
48 SIEGMUND, B.: Ber. 1. intern. Kongr. ger. Med., Bonn (1939).
49 SIEGMUND, B. u. FLOHR, W.: Klin. Wschr. 16, 1718 (1937).
50 SIEVERS: I. Diss. Göttingen (1937).
51 SILVESTRI, G.: Arch. ital. Med. sper. 2, 633 (1938).
52 SIMANOWSKY: Arch. Hyg. 4, 1 (1886).
53 SIMOLA, P. E.: Biochem. Z. 254, 229 (1932).
54 SIMONIN, C.: Strassbourg Méd. 84, 175 (1926), zit. n. ELBEL.
55 SIMONIN, C.: J. Physiol. Path. gén. 28, 296 (1930).
56 SIMONIN, C.: J. Physiol. Path. gén. 28, 596 (1930).
57 SIMONIN, C. u. WARTER, P.: Ann. méd. lég. 20, 207 (1940).
58 SIMONSON, E.: Arch. exper. Path. 120, 259 (1927).
59 SIMPSON, M. V.: J. Biol. Chem. 216, 179 (1955).
60 SINGER, P. u. PENSKY, J.: Arch. Biochem. 31, 457 (1951).
61 SINGER, P. u. PENSKY, J.: Biochem. Biophys. Acta 9, 316 (1952).
62 SIRNES, T. B.: J. Stud. Alc. 13, 189 (1952).
63 SJÖVALL: Med. Welt (1931), S. 909 + 949.
64 SKELTON, McCONKEY u. GRANT: Canad. J. med. 1932, zit. n. FORSTER.
65 SMALL, A. B.: J. lab. Clin. Med. 46, 12 (1955).
66 SMITH, E.: Brit. med. J. 1859, zit. n. PRINGSHEIM.
67 SMITH, P. F. u. HENDLIN, D.: J. Bacteriol. 65, 440 (1953).
68 SMITH, M. E. u. NEWMAN, H. W.: J. Biol. Chem. 234, II, 1544 (1959).
69 SMITH, S. u. STEWART, C. P.: Brit. med. J. 87, 3706 (1932).
70 SMYTH: J. indust. Hyg. 10, 261 (1928).
71 SÖLLNER, F. M.: I. Diss. Erlangen 1952.
72 SOLLMANN, T.: A manual of pharmacology, London (1950).
73 SOUTHGATE, H. W.: Biochem. J. 19, 737 (1925).
74 SOUTHGATE, H. W. u. CARTER: Brit. med. J. 463, 3402 (1926).
75 SPECHTER, B.: I. Diss. Giessen, zit. n. KRIEBS.
76 STADIE, W. S.: J. Clin. Invest. 19, 843 (1940).
77 STADTMAN, E. R. u. BARKER, H. A.: J. Biol. Chem. 180, 1095 (1949).
78 STAUB, H. u. PEYSER, E.: Acta med. Helv. 12, 613 (1945).
78a STAUB, H.: Acta med. Helv. 15, 494 (1948).
79 STEINITZ u. SCHERESCHEWSKY: Arch. Verd. Krkh. 42, 520 (1928).
80 STEPP, W.: Biochem. Z. 146, 349 (1924).
81 STEPP, W.: Arch. exper. Path. 87, 148 (1920).

- 1082 STEPP,W.u.FEULGEN,R.: Z.physiol.Chem.119,72 (1922).
- 1083 STERN,K.G.: J.Biol.Chem.112,661 (1936).
- 1084 STERN,K.G.: J.Biol.Chem. 114,473 (1936).
- 1085 STERN,L.u.BATELLI,F.: inC.OPPENHEIMER:Die Fermente,Jena(1929),
Bd.3,S.1345.
- 1086 STERN,L.,KASSIL,G.u.LOKCHINA,E.:C.r.Soc.Biol.97,648(1927).
- 1087 STEUDEL u.FLÖSSNER: Z.exper.Med.98,451 (1935).
- 1088 STEUDEL,FLÖSSNER u.SCHÜCKLE: zit.n.JUNGMICHEL.
- 1089 STILL,J.L.: Biochem.J. 35,380 (1941).
- 1090 STÖRTEBECKER,T.P.: Acta Path.Microbiol.Scand.(1939),Suppl.41.
- 1091 STOKLASA,J.: Arch.Physiol. 101,311 (1904).
- 1092 STOKLASA,J.: Dtsch.med.Wschr.36,198 (1904).
- 1093 STOPPANI,A.O.M.u.MILSTEIN,C.: Biochim.Biophys.Acta 24,655(1957)
- 1094 STOTZ,E.: J.Biol.Chem. 148,585 (1943).
- 1095 STOTZ,E.,WESTERFELD,W.W.u.BERG,R.L.:J.Biol.Chem.152,41(1944).
- 1096 STRASSMANN,F.:Arch.Physiol. 49,315 (1891).
- 1097 STRAUCH: I.Diss.Dorpat (1852),zit.n.BODLÄNDER.
- 1098 STRAUSS,ROSENBAUM u.NELSON: J.clin.Invest. 29,1053 (1950).
- 1099 STRITTMATTER,B,u.BALL,E.G.: J.Biol.Chem. 213,445 (1955).
- 1100 STRØM: I.Diss.Kopenhagen (1894),zit.n.DEINHARDT.
- 1101 STUHLFAUTH,K.: Ärztl.Forsch. 5,414 (1951).
- 1102 STUHLFAUTH,K.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 42,555 (1954).
- 1103 STUHLFAUTH,K.: Med.Klin. 53,1554 (1958).
- 1104 STUHLFAUTH,K.,ENGLHARDT-GÖLKE, A.u.SCHAFFRY,J.:Klin.Wschr.33,
888 (1955).
- 1105 STUHLFAUTH,K.u.NEUMAIER,H.: Med.Klin.46,591 (1951).
- 1106 STUHLFAUTH,K.u.PROSIEGEL,R.: Klin.Wschr. 30,206 (1952).
- 1107 V.SUBBOTIN: Z.Biol. 7,361 (1883).
- 1108 SULA,J.: Arch.Kimi.Mineral.Geol. 12 B,28 (1936).
- 1109 SUMNER,J.B.: Advances Enzymol. 1,163 (1941).
- 1110 SUMNER,J.B.u.DOUNCE,A.L.: J.Biol.Chem.121,417 (1937).
- 1111 SUMNER,J.B.u.DOUNCE,A.L.:Science 85,366(1937).
- 1112 SUMNER,J.B.u.DOUNCE,A.L.:Enzymologia 14,280(1951).
- 1113 SUMNER,J.B.u.DOUNCE,A.L.u.FRAMPTON,V.L.:J.Biol.Chem.136,
343 (1941).
- 1114 SUMNER,J.B.u.MYRBÄCK,K.:The Enzymes, New York (1951).
- 1115 SUMNER,J.B.u.SOMERS,F.:Chemistry and Methods of Enzymes,
New York(1953).

- 1116 SUPNIEWSKI, J.: J. Biol. Chem. 70, 13 (1926).
- 1117 TANKO, B. u. MUNK, L.: Z. physiol. Chem. 262, 144 (1939).
- 1118 TANNO, S.: J. Jap. 57, 7 (1938), zit. n. SEIFERT.
- 1119 V. TAPPEINER, H.: Z. Biol. 16, 497 (1880).
- 1120 TAYLOR, A. E.: J. Biol. Chem. 15, 217 (1913).
- 1121 TAYLOR, J. F.: in Phosphorus Metabolism, Baltimore, Bd. I, S. 104
(1951).
- 1122 TAYLOR, J. F., GREEN, A. A. u. CORI, G. T.: J. Biol. Chem. 173, 591 (1948).
- 1123 TEGGLIA, L.: Boll. Soc. ital. biol. 17, 445 (1942).
- 1124 TEIDERT: zit. n. ELBEL u. SCHLEYER.
- 1125 TERROINE, E. F. u. BONNET, R.: Bull. Soc. Chim. Biol. 11, 1223 (1929).
- 1126 THENARD, L. J.: Acad. Sci. Paris (1918). zit. n. THEORELL.
- 1127 THENARD, L. J.: Traité de chimie, Bd. 1, S. 479 (1934).
- 1128 THEORELL, H.: Arch. internat. Pharmacodyn. 57, 205+226 (1937).
- 1129 THEORELL, H.: 7. Tagg. d. Ges. f. physiol. Chemie, Kiel 1954,
zit. n. HOLZER u. SCHNEIDER.
- 1130 THEORELL, H.: in SUMNER u. MYRBACK: The Enzymes, Bd. II, T. 1,
S. 355.
- 1131 THEORELL, H., BEZNÁK, M., BONNICHSEN, R. K., PAUL, K. G. u. ÅKESON, A.:
Acta chem. Scand. 5, 743 (1951).
- 1132 THEORELL, H. u. BONNICHSEN, R.: Acta chem. Scand. 5, 329 (1951).
- 1133 THEORELL, H. u. BONNICHSEN, R.: Acta Chem. Scand. 5, 1105 (1951).
- 1134 THEORELL, H. u. CHANCE, B.: Acta Chem. Scand. 5, 1127 (1951).
- 1135 THEORELL, H., NYGAARD, A. D. u. BONNICHSEN, R.: Acta Chem. Scand. 9,
1148 (1955).
- 1136 THIMM, J. u. PELTASON, P.: J. Stud. Alc. 7, 506 (1947).
- 1137 THOMAS, K.: zit. n. WEINIG u. SCHWERD.
- 1138 THOMAS, R.: J. Soc. Chem. Ind. 41, 34 (1922).
- 1139 THUDICHUM: 10. Rep. Med. Off. Privy Counc. (8160), 288, zit. n.
PRINGSHEIM.
- 1140 THÜRAUF: Klin. Wschr. (1937), 1654.
- 1141 THUNBERG, T.: Scand. Arch. Physiol. 40, 1 (1920).
- 1142 THUNBERG, T.: Ergeb. Enzymforsch. 7, 163 (1938).
- 1143 THURLOW, S.: Biochem. J. 19, 175 (1925).
- 1144 THURM, K.: I. Diss. Giessen 1916, zit. n. KRIEBS.
- 1145 TIGERSTEDT, C. u. KALLIÖNEN, L.: Scand. Arch. Physiol. 43, 87 (1923).

- 1146 TÖGEL, O., BREZINA, E. u. DURING, A.: Biochem. Z. 50, 296 (1913).
- 1147 POMESCU u. DIMOLESCU: Z. exper. Med. 99, 341 (1936).
- 1148 TOMIYASU, Y.: Enzymologia 3, 263 (1937).
- 1149 TORRES, O. R.: Act. luso espan. Neurol. Piquiat. 13, 145 (1954),
Ref. J. Stud. Alc. 16, 357 (1955).
- 1150 TRENKNER: I. Diss. Göttingen (1933).
- 1151 TUOVINEN, P. I.: Duodecim. 4, 335 (1926), zit. n. JOKIPII.
- 1152 TUOVINEN, P. I.: Scand. Arch. Physiol. 60, 1 (1930).
- 1153 TURNER, R. G.: J. Pharmacol. 44, 305 (1932).
- 1154 UHL u. HENZOLD: Milchzeitung 30, 181 (1901), zit. n. CASIER, THOMAS
u. DELAUNOIS.
- 1155 UKAI, M.: Okayama Ig. Z. 51, 2672, 2697+2719 (1939).
Ref. Ber. Physiol. 120, 328 (1940).
- 1156 UMBER: Z. klin. Med. 39, 12 (1906).
- 1157 VACCA u. BOERI: Boll. soc. ital. biol. 22, 564 (1946).
- 1158 VALLEE, B. L., COOMBS, T. L. u. WILLIAMS, R. J. P.: Federation Proc. 16,
264 (1957).
- 1159 VALLEE, B. L. u. HOCH, F. L.: J. Amer. Chem. Soc. 77, 821 (1955).
- 1160 VALLEE, B. L. u. HOCH, F. L.: Proc. Nat. Acad. Sc. 41, 327 (1955).
- 1161 VALLEE, B. L. u. HOCH, F. L.: Federation Proc. 15, 619 (1956).
- 1162 VALLEE, B. L. u. HOCH, F. L.: J. Biol. Chem. 225, 185 (1957).
- 1163 VALLIN, E.: Rev. Hyg. 18, 953 (1896), zit. n. CASIER, THOMAS u.
DELAUNOIS.
- 1164 VANZETTI, G. u. BRENNI, G.: Min. Med. 45, I, Nr. 34.
- 1165 VASELIU, F., POPOVICI, W. u. ROZARIU, F.: Ref. Ber. Physiol. 113, 492
(1939).
- 1166 VELICK, S. F.: J. Biol. Chem. 203, 563 (1953).
- 1167 VENNESLAND, B.: in SUMNER u. MYRBÄCK "The Enzymes", New York,
Bd. II, T. 1, S. 184.
- 1168 VENNESLAND, B. u. WESTHEIMER, F. H.: in McELROY, W. D. u. GLASS, B.
The Mechanism of Enzyme Action, Baltimore 1954, S. 357.
- 1169 VERNON, H. M.: Med. Res. Council, Spec. 34, 1 (1919).
- 1170 VIALE: zit. n. GORDONOFF.

- 1171 VIRTANEN, A.I.: Ann.Med.exper.Biol.fenn. 30,234 (1952).
- 1172 VITALE, J., DiGIORGIO, J., McGRATH, H., NAY, J.u.HEGSTED, D.M.:
J.Biol.Chem.204,257 (1953).
- 1173 VITALE, J.J., HEGSTED, D.M., McGRATH, H., GRABLE, E.u.ZAMCHEK, N.:
J.Biol.Chem. 210,753 (1954).
- 1174 VITALE, J.J., HEGSTED, D.M.u.ZAMCHEK, N.: Federation Proc.13,
481 (1954).
- 1175 VITALI, D.: Ann.Chim.Farm. 5,113 (1887).
- 1176 VITALI, D.: CHEM.Zbl. (1900) 141.
- 1177 VÖLTZ, W. u.BAUDREXEL, A.: Arch.Physiol. 138,85 (1911).
- 1178 VÖLTZ, W.u.BAUDREXEL, A.: Arch.Physiol. 142,47 (1911).
- 1179 VÖLTZ, W.u.BAUDREXEL, A.: Arch.Physiol. 152,567 (1913).
- 1180 VÖLTZ, W., BAUDREXEL, A.u.DIETRICH, W.: Arch.Physiol.145,186
(1912).
- 1181 VÖLTZ, W., BAUDREXEL, A.u.DIETRICH, W.: Arch.Physiol. 145,210
(1912),
- 1182 VÖLTZ, W.u.DIETRICH, W.: 40, 15 (1912), Biochem. Z.
- 1183 VÖLTZ, W.u.DIETRICH, W.: Biochem.Z. 68,118 (1915).
- 1184 VÖLTZ, W., FÖRSTER, R.u.BAUDREXEL, A.: Arch.Physiol. 134,133(1910).
- 1185 VÖLTZ, W.u.PAECHTNER, J.: Biochem.Z. 52,73 (1913).
- 1186 VOLLENBRUCK, H.: Arch,exper.Path. 187,731 (1937).
- 1187 VOLLMER, H.: Arch.exper.Path. 160,656 (1931).
- 1188 VOLLMER, H.: Arch.exper.Path. 165,339 (1932).
- 1189 VOLLMER, H.: Arch.exper.Path. 166,405 (1932).
- 1190 VOLLMER, H.u.BUCHHOLZ, C.: Arch.exper.Path.155,185(1930).
- 1191 VOLLMERING, J.: I.Diss.Giessen 1912.
- 1192 WAGNER, K.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 26,276 (1936).
- 1193 WAGNER-JAUREGG, T.u.MÖLLER, E.F.: Z.physiol.Chem.236,222(1935).
- 1194 WALKENSTEIN, S.S.u.WEINHOUSE, S.: J.biol.Chem. 200,515 (1953).
- 1195 WALLENFELS, K.: in Biologie u.Wirkung der Fermente (1953)S.158.
- 1196 WALLENFELS, K.u.CHRISTIAN, W.: Angew.Chem. 64,419 (1952).
- 1197 WALLENFELS, K.u.SUND, H.: Angew.Chem.67,517(1955).
- 1198 WALLENFELS, K.u.SUND, H.: Biochem.Z.329,17(1957).
- 1199 WALLENFELS, K.u.SUND, H.: Biochem.Z.329,48 (1957).
- 1200 WALLENFELS, K.u.SUND, H.: Biochem.Z. 329,59 (1957).

- 1201 WALTER, H.: I. Diss. Zürich 1926, zit. n. KOHBERG.
- 1202 WALTER, U.: I. Diss. Frankfurt (1938).
- 1203 WALTER, U.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 30, 243 (1938).
- 1204 WARBURG, O.: Biochem. Z. 136, 266 (1923).
- 1205 WARBURG, O.: Ergeb. Enzymforsch. 7, 210 (1938).
- 1206 WARBURG, O. u. CHRISTIAN, W.: Biochem. Z. 242, 206 (1931).
- 1207 WARBURG, O. u. CHRISTIAN, W.: Biochem. Z. 254, 438 (1932).
- 1208 WARBURG, O. u. CHRISTIAN, W.: Biochem. Z. 275, 112 (1935).
- 1209 WARBURG, O. u. CHRISTIAN, W.: Biochem. Z. 275, 464 (1935).
- 1210 WARBURG, O. u. CHRISTIAN, W.: Biochem. Z. 287, 291 (1936).
- 1211 WARBURG, O. u. CHRISTIAN, W.: Biochem. Z. 298, 150 (1938).
- 1212 WARBURG, O. u. CHRISTIAN, W.: Biochem. Z. 303, 40 (1939).
- 1213 WARBURG, O. u. CHRISTIAN, W.: Biochem. Z. 314, 149 (1943).
- 1214 WARBURG, O., CHRISTIAN, W. u. GRIESE, A.: Biochem. Z. 282, 157 (1935).
- 1215 WARMING-LARSEN, A.: Acta med. Scand. 132, 458 (1949).
- 1216 WEBER, L. u. LEDERER, F.: Biochem. Z. 285, 115 (1936).
- 1217 WEINIG, E. u. SCHWERD, W.: Z. physiol. Chem. 295, 197 (1953).
- 1218 WEINIG, E. u. SCHWERD, W.: Arch. exper. Path. Pharm. 224, 243 (1954).
- 1219 WELLER, H.: Forschungsber. Lebensm. 4, 206 (1897), zit. n.
VÖLTZ u. PÄCHTNER.
- 1220 WESTERFELD, W. W., STOTZ, E. u. BERG, R. L.: J. Biol. Chem. 144, 657 (1942).
- 1221 WESTERFELD, W. W., STOTZ, E. u. BERG, R. L.: J. Biol. Chem. 149, 237 (1943).
- 1222 WESTHEIMER, F. H., FISHER, H. F., CONN, E. E. u. VENNESLAND, B.:
J. Am. Chem. Soc. 73, 2403 (1951).
- 1223 WHITTLESEY, P.: Bull. J. Hopkins Hosp. 95, 81 (1954).
Ref. J. Stud. Alc. 16, 577 (1955).
- 1224 WIDMARK, E. M. P.: Uppsala Läkeför Förh. 19, 241 (1914), zit. n.
MILES (1922).
- 1225 WIDMARK, E. M. P.: Chem. Zentralbl. 2, 749 (1915).
- 1226 WIDMARK, E. M. P.: Arch. Physiol. 33, 85 (1915).
- 1227 WIDMARK, E. M. P.: Scand. Arch. Physiol. 33, 85 (1916).
- 1228 WIDMARK, E. M. P.: Scand. Arch. Physiol. 35, 125 (1918).
- 1229 WIDMARK, E. M. P.: Biochem. Z. 131, 473 (1922).
- 1230 WIDMARK, E. M. P.: Biochem. Z. 218, 445 (1930).

- 1231 WIDMARK, E.M.P.: Kungl.Fvslograf.Sällskapets, Handl.41, Nr.9
(1930), zit.n.NEYMARK.
- 1232 WIDMARK, E.M.P.: Die theoret.Grundlagen und die praktische
Verwertbarkeit der gerichtlich medicin.Alkoholbestimmung
(Berlin 1932).
- 1233 WIDMARK, E.M.P.: Biochem.Z. 259,285 (1933).
- 1234 WIDMARK, E.M.P.: Biochem.Z. 265,237 (1933).
- 1235 WIDMARK, E.M.P.: Biochem.Z. 267,128 (1933).
- 1236 WIDMARK, E.M.P.: Biochem.Z. 267,135 (1933).
- 1237 WIDMARK, E.M.P.: Biochem.Z. 270,297 (1934).
- 1238 WIDMARK, E.M.P.: Biochem.Z. 276,268 (1935).
- 1239 WIDMARK, E.M.P.: Biochem.Z. 282,79 (1935).
- 1240 WIELAND, H.: Ber.Dtsch.chem.Ges. 46,3336 (1913).
- 1241 WIELAND, H.: Ber.Dtsch.chem.Ges. 47,2085 (1914).
- 1242 WIELAND, H.u.JENSEN: Liebig's Ann. 548,255 (1941).
- 1242a WIELAND, O.: Ärztliche Forschung 6,298 (1952).
- 1243 WILLIAMS-ASHMAN, H.G.u.BANKS, J.: Arch.Biochem. 50,513(1954).
- 1244 WILLIAMS, R.J.P., HOCH, F.L.u.VALLEE, B.J.: J.Biol.Chem.232,
465 (1958).
- 1245 WILLIAMS, J.N., MONSON, W.J., SREENIVASAN, A., DIETRICH, L.S.
HARPER, A.E.u.ELVEHJEM, C.A.: J.Biol.Chem.202,151 (1953).
- 1246 WINEHOUSE, S., MEDES, G.u.FLOYD, N.F.: J.Biol.Chem.153,689(1944).
- 1247 WINEHOUSE, S., MEDES, G.u.FLOYD, N.F.: J.Biol.Chem.158,411(1945).
- 1248 WINSLOW, HERRINGTON u.NELBACH: Am.J.Hyg.35,27 (1942),
zit.n.HARGER, FORNEY u.BARNES.
- 1249 WISHAK, G.H.u.CHAIKOFF, J.L.: J.Biol.Chem.200,851(1953).
- 1250 WOLF, H.P.: Med.Klin. 54,20 (1959).
- 1251 WOLF, H.P.u.LEUTHARDT, F.: Helv.chim.Acta 36,1463 (1953).
- 1252 WOLFFBERG: Zbl.allg.Geshpfl. (1883), zit.n.HAUFE.
- 1253 WORDSWORTH, V.P.: Brit.med.J.(1953), 935.
- 1254 WREWSKY, M.: Z.physikal.Chemie 81,1 (1912).
- 1255 YUDKIN, S.: Biochem.J.51,681 + 686 (1953).
- 1256 YŪGI-OKUTŌ: Fol.Jap.Pharm. 2.Heft, Ref.Dtsch.med.Wschr.(1927),
1363.

- 1257 ZANALDI, L.: Atti ist.med.legale (Padua), 1954, 167-204.
zit.n.FORSTER.
- 1258 ZANALDI, L.: Dtsch.Z.gerichtl.Med. 44, 615 (1955).
- 1259 ZANGE: I.Diss.Jena 1923, zit.n. KRIEBS.
- 1260 ZATMAN, L.J.: Biochem. J. 40, 517 (1946).
- 1261 ZEILE, K.: in V.EULER: Chemie der Enzyme II. Teil, 3. Abschn.,
Bergmann, Mü. (1934).
- 1262 ZEILE, K. u. HELLSTRÖM, H.: Z.physiol.Chem. 192, 171 (1930).
- 1263 ZUNTZ, N.: Arch.Anat.Physiol. (1887), 178.
- 1264 ZUNTZ, N. u. BERDEZ: Ftschr.Med. 5, 1 (1887), zit.n. BODLÄNDER.

L e b e n s l a u f

Am 11. März 1922 wurde ich, Maximilian Schmid, in Haiden bei Laufen / Obb. geboren. Nach Besuch der Volksschule und des Realgymnasiums in Augsburg wurde ich 1941 zum Wehrdienst eingezogen und kehrte 1947 aus englischer Kriegsgefangenschaft zurück. Das Medizinstudium in München beendete ich 1951 mit der Approbation und war dann ein Jahr als Hilfsarzt bei der Strafanstalt Bernau / Chiemsee tätig. Von 1952 bis 1954 arbeitete ich als Assistenzarzt im Krankenhaus Wessobrunn der Stadt München und anschließend, bis 1959, an der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses München - Schwabing. Nach einer einjährigen Volontärzeit in der Universitäts- Nervenklinik München bin ich seit 1960 in der Röntgenabteilung des Städt. Krankenhauses München rechts der Isar angestellt.

